UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1962 N° 44

DE L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DU CHLORPROTHIXENE (RO_4-0403) EN MILIEU PSYCHIATRIQUE

THESE

pour le Doctorat de Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

BELKACEM BENSMAÏL

MEMBRES DU JURY

MM. GÉRAUD, *Président.*
DARDENNE
RASCOL
LABOUCARIE
CLEIZES, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

De l'Utilisation Thérapeutique

du

Chlorprothixène (RO_4 - 0403)

En milieu Psychiatrique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0082

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1962 N° 44

DE L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DU CHLORPROTHIXENE (RO_4-0403) EN MILIEU PSYCHIATRIQUE

THESE

pour le Doctorat de Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

BELKACEM BENSMAÏL

MEMBRES DU JURY

MM. GÉRAUD, *Président.*
DARDENNE
RASCOL
LABOUCARIE
GLEIZES, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

R. UNIV.

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR . . . . . BLANC
2e ASSESSEUR . . . . . N
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE
CALVET
LEFEBVRE
BRUSTIER
Professeurs honoraires. . . . MM. RIBAUT
VALLOIS
CLERMONT
NANTA
DUCUING
TAPIE
DELAS.
RISER.
SOULA.

SECTION MÉDECINE - PROFESSEURS

Clinique Médicale. . . . . MM. MERIEL
Clinique Médicale. . . . . GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie. . . . . VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . GERAUD
Clinique obstétricale. . . . . GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique. . . . . N
Clinique ophtalmologique. . CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET
Rhumatologie. . . . . RUFFIÉ (R.)
Cliniq. traumatolog. des membres RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale PONTONNIER
Anatomie. . . . . LAZORTHES
Anatomie appliquée. . . . . POULHES
Anatomie pathologique. . . . FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale. . . . . ANDRIEU
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIE
Electro-Radiologie. . . . . MARQUES
Embryologiegenerale . . . . . BROUSSY
Histologie. . . . . BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD
Médecine Légale du Travail PLANQUES
Médecine Sociale. . . . . BOUNHOURE
Parasitologie. . . . . BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . . . DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . . SENDRAIL
Physico-Chimie. . . . . AUVERGNAT
Physiologie. . . . . LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . BAISSET
Physique biologique et médicale. . . . . BUGNARD
Propédeutique médicale. . . . N.
Thérapeutique. . . . . DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée. . . . . MM. COULOUMA
Pathologie médicale. . . . . LAPORTE (J.)
Bactériologie. . . . . Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale. . . . . MM. DOUSTE-BLAZY
Physique médicale. . . . . BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie . . . . . MM. BASTIDE
Anatomie Pathologique. . . . BOUISSOU
Anesthésiologie . . . . . LARENG
Carcinologie . . . . . ESTRADE
Histologie et Embryologie. . . . PLANEL
Parasitologie. . . . . RUFFIE (J.)
Pathologie expérimentale . . GLEIZES
Physiologie. . . . . MONTASTRUC
Physiologie . . . . . BESSOU
Physique médicale . . . . . COMMANAY

AGREGES

Pathologie médicale. . . . . MM. MONNIER
Médecine générale . . . . . RIBAUT
DELAUDE
CALAZEL
RASCOL
Chirurgie générale . . . . . ENJALBERT
FICAT
PASQUIE
SOUQUET
SARRAZIN
Dermatologie et syphiligra- DUPRE
Hydrologie . . . . . DENARD
Médecine légale . . . . . GREZES-RUEFF
Obstétrique . . . . . ESPAGNO
Odontostomatologie . . . . . CADENAT (H.)
Pédiatrie . . . . . BARDIER

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie . . . . . THOMAS
Ophtalmologie . . . . . DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie . . . CLAUX
Pathologie Chirurgicale . . . DIEULAFE

SECTION PHARMACIE - PROFESSEURS

Botanique et cryphogamie . . . . . Mme DULUCQ-MATH
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle M. BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . . BLANC
Matière Médicale. . . . . VINCENT
Pharmacie chimique Pharmacodynamie. . . . . CAUJOLLE
Pharmaceutique galénique . . . . . STANISLAS
Zoologie . . . . . M. ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles. . . . . Mme CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie. . . . . MM. BREUILLAUD
Sciences Physiques. . . . . M. PITET
Tixocologie . . . . . BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE
Secrétaire. . . . . BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A qui je dois tout.

En témoignage de ma profonde et respectueuse affection.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MON FILS KARIM

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRES ET SŒUR

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GÉRAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique,
Médecin des Hôpitaux,
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie.

Il nous a fait le très grand honneur d'être notre président de thèse.

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance et a bien voulu s'intéresser à notre travail.

Qu'il trouve ici le modeste hommage de notre respectueuse reconnaissance et de notre profond attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

Professeur de Thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de son enseignement à la Faculté.

Il nous fait l'honneur de siéger à notre jury.

Nous lui exprimons notr profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RASCOL

Professeur agrégé de Médecine générale.

Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'il veut bien nous témoigner et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR LABOUCARIÉ

Chargé de cours à la Faculté.

Nous sommes très sensibles à l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GLEIZES

Maître de conférences agrégé de Pathologie Expérimentale.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de siéger à notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL HUGUES

Médecin-Chef de l'Hôpital Psychiatrique de Leyme.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUY HAMONEAU

Médecin-Chef de l'Hôpital Psychiatrique de Leyme.

En les remerciant sincèrement de leur enseignement reçu pendant notre année d'internat.

Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

PLAN

Introduction.

Caractères physico-chimiques succincts du RO_4-0403.

Données pharmacologiques.

- Actions centrales.
- Actions périphériques.
- Étude de la toxicité.
- Conclusions pharmacologiques.

Posologie et schéma thérapeutique - Associations médicamenteuses possibles.

- Conduite du traitement.
- Posologie chez l'enfant.
- Conclusions posologiques.
- Associations médicamenteuses possibles.

Tolérance et effets secondaires du RO_4-0403.

- Effets neuro-végétatifs.
- Effets biologiques.
- Manifestations neurologiques et psychiques secondaires.

Contribution a l'étude des applications cliniques du RO_4-0403 en milieu psychiatrique.

I. États dysthymiques.

États maniaques.

États dépressifs.

II. Autres affections psychotiques.

Psychoses aiguës.

Bouffées délirantes et hallucinatoires aiguës.

États confusionnels et oniriques aigus.

Psychoses chroniques.

III. États divers.

États névrotiques.

Troubles caractériels des épileptiques.

Oligophrénies et démences.

Psychoses alcooliques - Cure de sevrage.

Tableau récapitulatif.

Conclusion et intérêt thérapeutique.

Liste bibliographique.

INTRODUCTION

L'apparition des drogues dites neuroleptiques en 1952 a marqué une étape primordiale dans l'évolution de la thérapeutique neuropsychiatrique. De nombreux travaux, en particulier ceux du Professeur DELAY et de ses collaborateurs, purent mettre en évidence les remarquables applications psychiatriques des dérivés phénothiaziniques et réserpiniques.

Par la suite, la découverte d'autres dérivés tout aussi actifs permit d'étendre et en même temps de préciser le champ des indications thérapeutiques. En même temps, une constatation s'imposait aux cliniciens neuropsychiatres : ces médicaments neuroleptiques, très souvent efficaces, n'en étaient pas moins d'un maniement délicat du fait de l'apparition d'accidents secondaires cardio-vasculaires, psychomoteurs ou neurologiques. Ces manifestations secondaires étaient d'autant plus fréquentes que s'établissait la nécessité d'entreprendre des traitements intensifs et de longue durée.

Actuellement, les conceptions d'assistance psychiatrique moderne et les possibilités thérapeutiques nouvelles permettent la sortie d'un grand nombre de malades mentaux, mais exigent une surveillance de post-cure et un traitement d'entretien impliquant un produit bien toléré, et par conséquent facilement accepté.

On conçoit donc le grand intérêt que pouvait présenter une médication neuroleptique active, mais dépourvue de ces effets secondaires qui sont le plus souvent bénins en milieu psychiatrique, mais qui sont extrêmement désagréables, surtout en cure ambulatoire extra-hospitalière.

Pour toutes ces raisons, les recherches psychopharmacologiques récentes ont porté sur la synthèse de psycholeptiques aussi exempts que possible d'actions secondaires.

Le RO4-0403 ou Chlorprothixène, nouveau neuroleptique majeur, nous semble parfaitement répondre à ces impératifs.

Lors de nos premiers essais avec mon Chef de Service, Monsieur le Docteur P. Hugues, nous avons été frappé par la remarquable maniabilité et la faible toxicité de ce médicament. Outre son inocuité, le Chlorprothixène possède un ensemble de qualités originales; quoique se comportant comme un neuroleptique puissant par son action psychosédative, il s'en distingue par l'extrême rareté d'effets secondaires. Les cliniciens français et étrangers qui expérimentèrent ce produit sont unanimes à souligner sa parfaite tolérance, contrairement aux neuroleptiques usuels.

Notre expérimentation nous permet de confirmer un autre apport nouveau vis-à-vis des neuroleptiques : son large spectre d'action thérapeutique. Les premiers auteurs mettent en évidence ses propriétés anxiolytiques et régulatrices de l'humeur, permettant de traiter souvent avec succès des états aussi opposés que la mélancolie et la manie. Ainsi, par ses propriétés thérapeutiques polyvalentes souvent exigées par la polysymptomatologie des

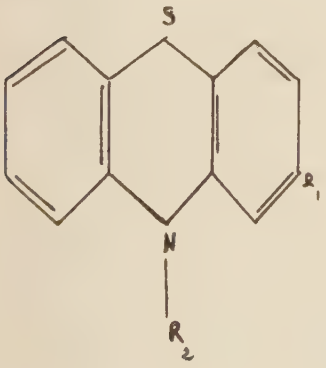
maladies mentales (D. Panayotopoulos, G. Abraham), par son absence d'effets secondaires, le Chlorprothixène réunit un ensemble de qualités nouvelles qui en font un médicament intéressant amené à prendre une place de choix dans l'arsenal chimiothérapique psychiatrique; et. à ce titre, il nous a paru mériter cette étude.

CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES SUCCINCTS DU RO4-0403

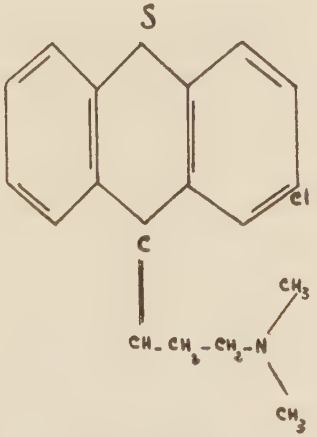
La modification du noyau central de la Phénothiazine par substitution d'un atome de carbone à un atome d'azote a permis de synthétiser une nouvelle série encore peu connue de la chimie organique : les Thioxanthènes.

Cette série constitue un nouveau groupe de neuroleptiques, parmi lesquels le Chlorprothixène est la première substance à être étudiée en clinique humaine.

Sa formule chimique développée est la suivante : 2 - Chloro - 9 (3 - Diméthylamino-propylidène) Thioxanthène.



Structure du noyau central des Phénothiazines



Chlorprothixène

Forme brute : C_{18} H_{18} N S Cl.
Poids moléculaire : 315.95.

La substance active a deux isomères. L'isomère trans correspond au Chlorprothixène et apparaît nettement supérieur à la forme cis.

Cette substance a les caractéristiques suivantes :

1° Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline de couleur légèrement jaunâtre.

2° Elle est difficilement soluble dans l'eau à 20 degrés.

3° Elle est peu stable à la lumière ou en atmosphère riche en oxygène.

4° Enfin, elle est détruite en milieu alcalin.

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

Actions centrales

De nombreuses expérimentations effectuées sur des animaux de laboratoire (M. Herold et J. Cahn, puis B. Pellmont et ses collaborateurs, pour ne citer que ces auteurs) ont montré que le Chlorprothixène méritait le qualificatif de neuroleptique majeur.

Il détermine notamment chez ces animaux une sédation puissante et rapide de l'activité du système nerveux central sans cependant exercer un effet hypnotique vrai. Cette action sédative se manifeste par une diminution de la motilité autonome, une réduction de la tonicité et des réactions aux stimuli externes.

— Chez la souris, une injection sous-cutanée du produit, aux doses de 5 à 10 mg, provoque chez celle-ci une position « relaxante » sur le ventre, pattes étendues.

— Chez le rat, une dose de 10 à 20 mg réduit de façon considérable l'activité motrice. Chez cet animal, on note un ralentissement et une inhibition du réflexe conditionné consistant à fuir une décharge électrique à des doses si minimes qu'elles ne peuvent certes pas influencer le réflexe inconditionné de fuite.

— Le chat, ayant reçu une dose variant entre 1 à 10 mg/kg, voit trotter une souris à ses côtés sans réagir le moins du monde.

— Enfin, le chien présente une sédation générale importante, sans absolument aucune tendance à l'endormissement (continue à suivre ses maîtres, répond aux appels, etc...).

Les doses élevées provoquent une plus grande hypotonicité avec décubitus latéral passif, somnolence et tachypnée. Quant aux doses léthales, elles se traduisent par des spasmes (souris) ou de l'opisthotonos (lapin).

Par rapport aux Phénothiazines et si on prend comme référence de base la Chlorpromazine, le RO$_4$-0403 exerce une action sédative centrale deux fois plus marquée. En outre, il s'en distingue par la grande marge entre la dose sédative et la dose catatonisante.

L'étude électroencéphalographique chez le chat et le lapin montre une augmentation de l'amplitude avec ralentissement des fréquences et diminution des réponses aux stimuli nociceptifs.

Le médicament détermine une synchronisation du tracé qui semble imputable à son effet dépresseur sur le faisceau réticulé ascendant. Cet effet peut être rapporté aux propriétés adrénolytiques et sympathicolytiques du produit.

Le RO$_4$-0403 potentialise les hypnotiques, les narcotiques et les analgésiques. Ce pouvoir de potentialisation a pu être mis en évidence chez la souris, par la prolongation du sommeil après administration de Pentobarbital; de même chez le chien par apparition d'une narcose après

administration d'une dose infraliminaire de Pentobarbital ou d'Ethanol.

L'action analgésique de la morphine est renforcée et prolongée par le RO4-0403.

E. Frömmel, C. Fleury, M. Beguin ont décrit une action anticonvulsivante expérimentale qui se manifeste lors du choc provoqué chez la souris par le Pentrétazol et par l'électrochoc chez le rat. Les mêmes auteurs signalent également que le RO4-0403 agit comme inhibiteur de l'excitation psychomotrice réalisée par la Méthyl-Amphétamine et la Caféine.

Le RO4-0403 possède une action sur les centres thermorégulateurs diencéphaliques dans le sens hypothermisant. Il abaisse la température chez le rat, le lapin et le cobaye, en agissant comme antipyrétique sur la fièvre expérimentale.

Actions périphériques

Le RO4-0403 possède un ensemble d'actions périphériques dont il faut souligner la polvvalence :

— actions adrénolytiques et sympathicolytiques : cependant l'hypotension qui en découle est fugace chez l'animal (P. Bouyard, J. du Cailar) ;

— action antiacéthylcholine : qui est beaucoup plus marquée que celle de la plupart des neuroleptiques;

— action antispasmodique : le RO4-0403 agit comme antagoniste des spasmes produits expérimentalement par le sulfate de baryum;

— action antihistaminique : se montre relativement faible chez le cobaye;

— enfin, action antisérotonine.

Par ailleurs, il n'a pu être constaté aucune influence sur la diurèse, la sécrétion tubulaire, la sécrétion gastrique. Notons encore que le RO$_1$-0403 a une action vasodilatatrice coronarienne prolongée, qu'il augmente le débit sanguin, et qu'il n'influence pas sensiblement la circulation céphalique et des membres inférieurs.

Étude de la toxicité

L'expérimentation a permis de caractériser la remarquable tolérance du RO$_1$-0403.

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est très faible par rapport aux doses thérapeutiques. Les doses léthales déterminées chez la souris et le rat sont les suivantes (en mg/kg) :

ANIMAL	VOIES	DL 10 %	DL 50 %	DL 90 %
Souris	I.V.	10	28	40
	S.C.	70	100	140
	P.O.	120	140	180
	I.V.	140	200	290
Rat	P.O.	140	200	290

Rappelons que les doses léthales et subléthales provoquent de l'ataxie et des convulsions chez l'animal.

Toxicité subaiguë et chronique

Les travaux entrepris sur le lapin et le rat concluent à l'inocuité du produit sur les différents systèmes hémopoiétique, hépatique, urinaire. A la fin des essais (5-10 mg/kg pendant douze mois), la formule sanguine, le foie, les reins, ne révèlent aucune atteinte cytologique.

CONCLUSIONS PHARMACOLOGIQUES

De ces données pharmacologiques on peut retenir les faits suivants :

Le RO$_5$-0403 possède toutes les caractéristiques des neuroplégiques majeurs, mais s'en individualise cependant par un certain nombre de points originaux :

— très grande marge entre les doses sédatives et les doses abolissant la vigilance ou catatonisantes;

— action peu marquée sur le système cardiovasculaire:

— enfin, forte potentialisation des hypnotiques et analgésiques sans dépression respiratoire.

De ces notions établies par l'expérimentation, il découle des avantages cliniques intéressants (que nous analyserons dans notre chapitre consacré à la tolérance) dont nous citons les principaux :

— peu ou pas d'effet hypnotique aux doses thérapeutiques efficaces, pratiquement pas de syndromes neurologiques extrapyramidaux ou excitomoteurs provoqués habituellement par les autres neuroleptiques.

POSOLOGIE ET SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES POSSIBLES

Le RO4-0403 s'administre aussi bien *per os* (sous forme de comprimés dragéifiés dosés à 15 mg) que par voie parentérale (en ampoules de 2 ml dosées à 15 mg).

— Pour les états aigus psychotiques ou névrotiques, nous avons systématiquement utilisé la voie intramusculaire. Par la suite, une fois le résultat obtenu, nous opérons une substitution par paliers progressifs de la voie intramusculaire par la voie orale.

— En ce qui concerne les états chroniques, nous avons institué un traitement *per os*, sauf chez certains malades en période d'aggravation avec excitation psychomotrice, où la voie parentérale nous parut nécessaire. La sédation obtenue, le produit fut administré par voie buccale.

Conduite du traitement

1° *Dans les états aigus*

— Si une sédation rapide est nécessaire, la majorité des auteurs recommandent la voie intramusculaire. Selon la sévérité et l'urgence du cas clinique considéré, la dose quotidienne est échelonnée entre 45 et 150 mg, soit trois

à dix ampoules I.M. réparties en deux ou trois injections dans la journée. Signalons qu'il existe une sensibilité assez variable vis-à-vis du médicament. Ainsi, dans certains cas d'agitation psychomotrice intense, deux ampoules I.M. ont été suffisantes pour ramener un calme psychomoteur.

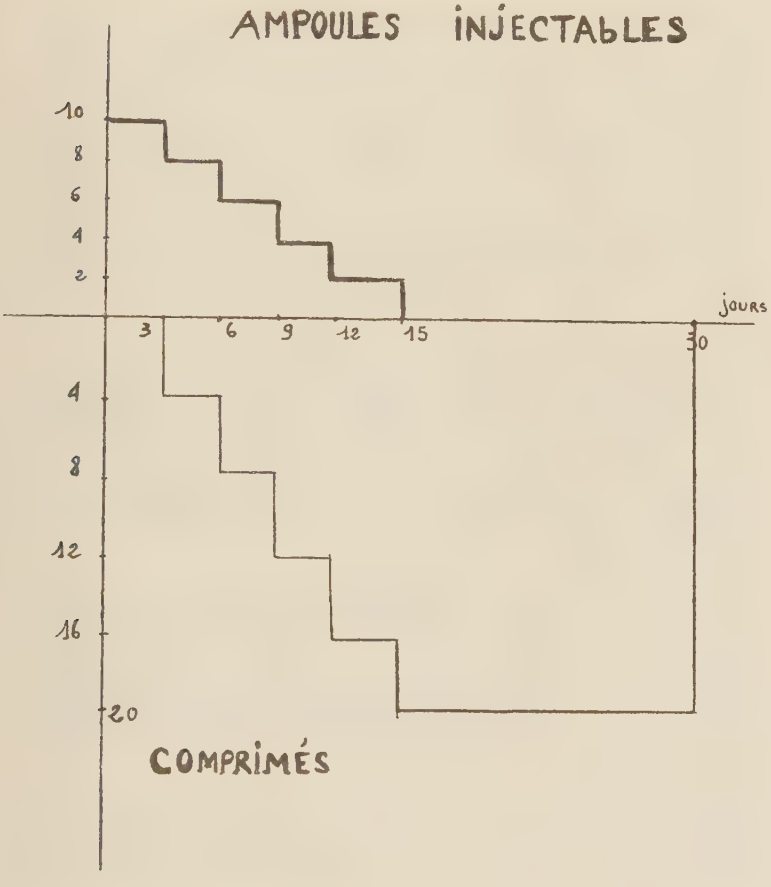
De Morsier et Roth prescrivent jusqu'à 600 mg en début de cure. J. Van Herck propose une posologie du même ordre dans le traitement de la manie aiguë et de la mélancolie délirante anxieuse. Comme la quasi-unanimité des cliniciens ayant expérimenté le produit (G. Boitelle, Boitelle-Lentulo; A. Soulairac et ses collaborateurs), nous pensons que cette posologie semble un peu excessive, et que des doses bien inférieures sont tout aussi efficaces.

— Fait à retenir, les auteurs partisans d'un traitement intensif en début de cure insistent sur l'absence presque totale d'effets secondaires locaux ou généraux importants (J. Van Herck), malgré les hautes doses administrées. Ceci met encore une fois en valeur l'excellente tolérance du médicament.

— Quant à la durée du traitement d'attaque, elle dépend de la rapidité des résultats obtenus, mais en moyenne elle dépasse rarement dix jours.

— Dans un deuxième temps, la phase aiguë maîtrisée, les principaux symptômes de l'affection en cause ayant disparu ou s'étant estompés, on pourra remplacer progressivement les injections intramusculaires par les comprimés. Après quelques tâtonnements, nous avons déterminé un protocole thérapeutique qui nous semble valable, assurant une transition harmonieuse entre les deux voies d'administration.

Tous les deux jours, nous remplaçons deux ampoules injectables par quatre comprimés. On aboutit de la sorte à un traitement d'entretien exclusivement *per os*, qu'on pourra éventuellement diminuer pour trouver la dose quotidienne efficace. Ce protocole diffère peu de celui de A. Soulairac et ses collaborateurs, qui proposent le schéma thérapeutique suivant :



— Il faut signaler le fait que, dans bien des cas, le traitement, comme avec les autres neuroleptiques, ne semble être que suspensif. Il devra par conséquent être poursuivi longtemps. A cet égard, une de nos observations est significative (observation n° 5, page 54).

2° *Dans les états chroniques*

— Outre les psychoses chroniques en poussée aiguë hallucinatoire ou délirante, que nous avons déjà mentionnées et dont la conduite thérapeutique est sensiblement la même que pour les états aigus, il convient également de signaler l'intérêt indiscutable que peut présenter le RO4-0403 dans certains processus chroniques, depuis longtemps sous neuroleptiques. En effet, les cures prolongées de neuroleptiques déterminent assez souvent des effets secondaires fâcheux, dont les plus fréquents sont les manifestations extrapyramidales et l'inhibition psychomotrice. Avec le RO4-0403, il est possible d'opérer une substitution médicamenteuse heureuse et de soulager ainsi ces malades. Dans cette indication particulière, nous avons administré le produit *per os* à une dose oscillant de 90 à 240 mg par jour.

— Dans les états névrotiques, il est recommandé d'utiliser une posologie prudente de 45 à 60 mg par voie orale, car on sait que les névrotiques sont hypersensibles, avec un système neurovégétatif souvent labile et déréglé.

Posologie chez l'enfant

Nous avons peu utilisé le médicament en Pédopsychiatrie, étant donné la faible ventilation de notre service d'enfants. Retenons que la plupart des auteurs conseillent des doses de l'ordre de 1 à 2 mg par kg de poids et par jour en moyenne.

Conclusions posologiques

Il est évident que la voie d'administration et la posologie seront déterminées en pratique par le type et la sévérité de l'affection à traiter, en tenant compte de l'état psychosomatique et des réactions individuelles au médicament. Cependant, dans l'ensemble, et d'une manière quelque peu schématique, on peut retenir essentiellement deux techniques posologiques :

Dans le traitement des états aigus, on devra s'adresser électivement à la voie parentérale en administrant des doses de 45 à 150 mg. Ces doses sont en général bien tolérées et amènent une sédation rapide des principaux symptômes; elles devront alors être diminuées progressivement pour laisser place à un traitement d'entretien par voie orale, qu'on pourra ajuster par la suite pour obtenir une dose minima efficace.

Dans le traitement des états chroniques :

— dans les psychoses chroniques en période d'aggravation, s'accompagnant plus ou moins d'agitation, le schéma thérapeutique sera calqué sur celui des états aigus;

— quant aux malades chroniques, depuis longtemps traités aux neuroleptiques. l'apparition d'effets secondaires gênants ou de phénomènes d'intolérance est à notre sens une très bonne indication du RO4-0403 du fait de sa grande maniabilité. La posologie sera alors approximativement de 90 à 240 mg par jour.

Associations médicamenteuses possibles

Il est possible de réaliser avec le RO4-0403 plusieurs associations thérapeutiques utiles :

A. Confirmant les conclusions de l'étude expérimentale sur l'animal, le produit semble potentialiser l'action de médicaments hypnotiques, en particulier des barbituriques. Devant certains cas d'insomnie, accompagnée de turbulence nocturne jusque-là rebelle aux barbituriques. l'administration concomittante de 30 à 45 mg de RO4-0403 *per os*, s'est révélée suffisante pour rétablir le sommeil.

B. Dans certains états dépressifs, l'association avec l'imipramine réalise une heureuse combinaison d'effets thérapeutiques. Plusieurs auteurs, tel Pöldinger, soulignent les avantages de cette association. Pour D. Panayotopoulos et G. Abraham, l'imipramine potentialise nettement l'effet antidépressif du RO4-0403 dans certains états à forte composante dépressive, et ils ajoutent : « très caractéristique nous semble le cas de forme mixte de psychose maniaco-dépressive qui est arrivé, avec cette association, à un état d'équilibre de l'humeur tout à fait satisfaisant ».

L'observation de Monsieur P... est probante à ce sujet (page 52).

C. Dans les troubles caractériels des épileptiques, le RO$_4$-0403 pourra être judicieusement associé à la médication anticomitiale de base.

D. Signalons aussi que dans de nombreux cas de psychose, le résultat désiré fut obtenu par l'association de la sismothérapie (W. Pöldinger).

E. Enfin, dans notre service, nous avons associé souvent l'Heptaminol, qui, outre ses propriétés de régulation tensionnelle et de correction de la tachycardie, semble avoir un intérêt neuropsychiatrique intéressant. Comme le souligne notre Maître L. Gayral : « l'Heptaminol agit favorablement sur la sensation de fatigue, sur l'asthénie procurée par les neuroleptiques ». Il semble également posséder une action sédative et relaxante. Au cours de notre expérimentation, certains de nos malades se plaignant d'asthénie des membres inférieurs, surtout en début de cure, nous avons pu constater l'effet favorable procuré par l'association du RO$_4$-0403 à l'Heptaminol.

TOLÉRANCE
ET EFFETS SECONDAIRES DU RO4-0403

Confirmant largement les données expérimentales, la majorité des auteurs s'accordent à reconnaître l'excellente tolérance du RO4-0403, qui facilite grandement son emploi dans de nombreuses indications. Sur ce point, il manifeste une supériorité indiscutable sur les autres neuroleptiques.

H. Feer, M. Fuchs, M. Strassle citent en faveur de la faible toxicité du produit l'observation d'une tentative de suicide, par environ 2,5 g de RO4-0403, qui n'eut d'autre conséquence qu'une somnolence importante pendant vingt-quatre heures.

Les effets secondaires neurovégétatifs, neuropsychiatriques et biologiques sont rarissimes, et s'ils existent, sont le plus souvent bénins. Les phénomènes allergiques, les incidents de photosensibilisation en particulier, ainsi que les phénomènes d'intolérance cutanée chez le personnel infirmier manipulant le produit sont exceptionnels. Retenons qu'il n'existe pas de sensibilité croisée avec les phénothiazines, et les sujets habituellement allergiques à ces substances, tolèrent en général parfaitement le RO4-0403.

La tolérance locale est très satisfaisante. Seules les injections parentérales répétées provoquent des indura-

tions locales qui sont moins importantes qu'avec les autres neuroleptiques. Ainsi, malgré la haute concentration des solutions utilisées par certains auteurs, le RO4-0403 est moins irritant que la chlorpromazine en injections I.M. (H. Hoffet et F. Cornu).

Per os, le produit est parfaitement toléré et n'entraîne pas de troubles gastro-intestinaux.

I. Effets neuro-végétatifs

Les effets cardio-vasculaires sont infiniment plus rares avec le RO4-0403 qu'avec les neuroleptiques usuels.

L'action sur la pression artérielle est en général minime. On note seulement un abaissement relatif du chiffre de la maxima ne dépassant qu'exceptionnellement 1 à 2 cm de mercure et qui n'a motivé que dans des cas isolés l'arrêt de la médication. Cette baisse tensionnelle ne se manifeste que lors des injections I.M. répétées de la cure d'attaque ou lors d'administration par voie buccale de doses élevées et disparaît rapidement dès que les doses sont réduites. En début de traitement, par voie parentérale, il est recommandé d'aliter le patient pour éviter une hypotension orthostatique éventuelle.

H. Gross et E. Kaltenbäck, sur 400 malades traités, n'ont enregistré que six cas de collapsus orthostatique, d'ailleurs évitables par le repos au lit.

Les modifications du pouls sont inconstantes et peu significatives, même aux fortes doses. La courbe thermique ne subit pratiquement pas de modification notable. Un certain degré de somnolence peut apparaître en début de cure, en particulier lors des accès aigus d'agitation.

Il s'agit alors plus d'un sommeil compensateur, chez des malades épuisés par leur agitation, et un signe d'action favorable qu'un inconvénient. Cependant, plusieurs auteurs citent une légère tendance à l'assoupissement même dans des cas plus simples (J. Galeano, R. Ramirez, J.-C. Pla), mais de toutes façons, après quelques jours de traitement, et avec une posologie bien étudiée, la somnolence diurne s'efface. On note alors, malgré la sédation psychique que le RO₅-0403 détermine, une vigilance intacte et une large possibilité d'activité psychomotrice diurne permettant éventuellement une psychothérapie ou une thérapeutique par le travail. Notons aussi une rapide régularisation du sommeil nocturne qui est un des premiers indices de l'activité thérapeutique. Le RO₅-0403 représente d'ailleurs un traitement étiologique efficace des insomnies d'origine psychotique ou névrotique.

Signalons la possibilité rare de sécheresse buccale, d'œdèmes malléolaires ou palpébraux et de parésie d'accommodation.

Notons que dans plusieurs cas le RO₅-0403 a occasionné une augmentation de l'appétit avec un gain pondéral allant jusqu'à 4 kg (H. Hoffet et F. Cornu).

II. Effets biologiques

L'intégrité des divers appareils est parfaitement respectée par le RO₅-0403. La surveillance des fonctions hépatiques et rénales, du système hémopoiétique et du fond d'œil, n'a jamais décelé d'altérations pathologiques.

Chez un certain nombre de leurs malades, A. Soulairac, B. Halpern et leurs collaborateurs ont effectué un

contrôle biologique très complet avant tout traitement, puis quinze jours après le début de la cure, enfin à la fin du premier mois d'administration de la drogue. Ce contrôle comportait une recherche des corps cétoniques et des albumines urinaires, une détermination de la glycémie, de la bilirubinémie, de l'azotémie, de la protidémie, de la cholestérolémie totale, des esters de cholestérol, de la natrémie, de la kaliémie, enfin une appréciation de la crase sanguine (taux de prothrombine et test de résistance à l'héparine). Tous ces examens sont restés normaux.

Il n'a jamais été signalé de perturbation du bilan hématologique. Un seul rapport (H. Feer et ses collaborateurs) cite un cas de lymphocytopénie qui pourrait être dû à une réaction de nature ergotrope. J. Tusques et P. Lorman n'ont jamais observé une modification de la formule sanguine après plusieurs mois d'administration quotidienne de la drogue. D. Nieto et ses collaborateurs n'ont pas noté d'effets toxiques malgré un contrôle particulièrement vigilant.

Enfin, une légère augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire est apparue dans un nombre limité de cas (D. Panayotopoulos et G. Abraham), mais ne semble pas présenter de signification particulière.

III. Les manifestations neurologiques et psychiques secondaires

Pratiquement on n'observe jamais, même aux posologies les plus fortes utilisées en psychiatrie, cette symptomatologie extrapyramidale si fréquente lors des traitements au long cours aux phénothiazines et aux alcaloïdes de la rauwolfia que certains auteurs, tels Delay et Deniker, considèrent comme un des critères de l'activité théra-

peutique des substances dites neuroleptiques. Les syndromes parkinsonniens thérapeutiques, les hypertonies, les akinésies, et les tremblements qui constituent une gêne importante pour les malades, n'ont pas été constatés par les différents auteurs. Dans un nombre réduit d'observations, on note, au plus, une sensation de fatigue dans les jambes, une ébauche de pâleur neuroleptique et un tremblement discret. L'extrême rareté de ces signes extrapyramidaux semble due à l'action anticholinergique et très peu cataleptique du produit. Quant à cette inhibition psychomotrice, cette « non résonnance affective » si bien décrite par notre Maître L. Gayral dans le cadre du « syndrome neuroleptique », elles sont pratiquement inconnues avec le RO4-0403.

D'autre part, les effets secondaires psychiques que peuvent provoquer les psychotoniques, analeptiques ou neuroleptiques, qu'il s'agisse d'excitation hypomaniaque ou maniaque, d'angoisse ou de réaction dépressive grave, ne se voient pas avec le RO4-0403, du fait de son action régulatrice sur la sphère thymique (A. Bécache, P. Broussolle et leurs collaborateurs).

Cette absence d'effets neurologiques et psychiques secondaires est un facteur important de la maniabilité du produit et constitue un très réel progrès par rapport aux neuroplégiques habituels. L'absence d'obnubilation intellectuelle, d'inhibition psychomotrice et d'effets neurologiques ou psychiques secondaires, en particulier, permet une activité kinétique indispensable, surtout en cure ambulatoire, et facilite la psychothérapie et l'intégration des malades à une thérapeutique par le travail en milieu hospitalier.

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DES APPLICATIONS CLINIQUES DU RO4-0403 EN MILIEU PSYCHIATRIQUE

A partir des données fournies par les recherches pharmacologiques, le RO4-0403 fut tout d'abord utilisé par les premiers expérimentateurs dans les indications classiques des dérivés phénothiaziniques. Tout en se montrant au moins aussi efficace que les différents neuropsycholeptiques, surtout dans le traitement des psychoses aiguës, il possède sur eux l'énorme avantage de son excellente tolérance et de sa grande maniabilité.

Administré par voie intramusculaire, chez des psychotiques ou des névrotiques, le RO4-0403 se révéla être un psychosédatif puissant, rétablissant rapidement, chez tous ces malades, un calme psychomoteur.

Ultérieurement, les mêmes auteurs découvrirent que le spectre d'action thérapeutique du produit englobait paradoxalement les états dépressifs, se différentiant ainsi des phénotiazines, habituellement sans influence favorable sur les dépressions. Le RO4-0403 a paru alors aux yeux des premiers cliniciens l'ayant étudié comme une médication ambivalente, à la fois « neuroleptique et thymoleptique ».

W. Pöldinger, dans un travail groupant cent deux cas. note une efficacité indiscutable, s'exerçant aussi bien dans des états d'excitation psychomotrice d'origines diverses, que dans des états de dépression.

Bien d'autres auteurs, tels B. Pomme et J. Girard, soulignent le fait que bien qu'il s'agisse d'un neuroleptique, son action quasi-élective sur la sphère thymique lui confère une place privilégiée en pratique psychiatrique.

Dans une analyse fort intéressante, D. Panayotopoulos et G. Abraham montrent que les maladies mentales apparaissent le plus souvent aux yeux du clinicien comme un ensemble de symptômes hétéroclites et souvent contradictoires, auxquels il est obligé de porter remède en même temps. Ils estiment ainsi que les affections mentales sont essentiellement polysymptomatiques et, de ce fait, exigent une action thérapeutique polyvalente.

Ces auteurs concluent : « Cette propriété nous semble être celle du RO4-0403. Nos expériences cliniques nous ont montré que son action s'étend à une gamme de symptômes d'origine et de structure très différentes. »

Comme tous ces auteurs, nous pensons que le RO4-0403 possède un large éventail d'indications cliniques permettant de traiter efficacement des états psychotiques ou névrotiques très divers. En ce sens, ce produit marque un progrès thérapeutique décisif dans le domaine de la chimiothérapie psychiatrique.

Pour la commodité de l'exposé et une meilleure appréciation du spectre d'action thérapeutique, il nous paraît plus rationnel d'étudier les indications psychiatriques et

les résultats obtenus, selon un plan non classique, basé sur la symptomatologie, en dehors de toutes considérations nosographiques :

I. *Etats dysthymiques.*

II. *Autres affections psychotiques.*

III. *Etats divers.*

I. ETATS DYSTHYMIQUES

1. Etats maniaques

L'excitation psychomotrice des accès maniaques aigus est jugulée d'une manière spectaculaire par le RO$_4$-0403 qui s'avère une médication de choix. Une dose variant selon les cas, de 60 à 120 mg, administrée par voie I.M., est en général suffisante pour déterminer une sédation rapide de l'agitation avec réapparition du sommeil. Ces effets immédiats permettent de résoudre les problèmes d'urgence posés par certains malades hospitalisés.

Quant à l'ensemble du syndrome maniaque, il cède habituellement en quatre à cinq jours. Chez la plupart des malades maniacodépressifs, ce médicament a un effet excellent en quelques jours.

La poursuite du traitement permet un retour progressif à l'équilibre de l'humeur. On notre alors une réduction de l'activité mentale pathologique et de la logorrhée, avec une reprise de contact avec le réel (B. Pomme et J. Girard).

G. Boitelle et M^{me} Cl. Boitelle-Lentulo, sur sept cas d'excitation maniaque, ont pu obtenir cinq guérisons en quelques jours. Chez l'un d'eux, l'accès maniaque a été nettoyé en trois jours et ce malade, précédemment traité à la chlorpromazine lors d'accès antérieurs, a trouvé une action supérieure avec le RO$_4$-0403. Quant aux deux

échecs, les auteurs ont essayé en vain les autres neuroleptiques et ont dû recourir à la sismothérapie.

J. Tusques et M. Corman obtiennent également des succès thérapeutiques spectaculaires et remarquent que « les manies paraissent constamment sensibles au RO4-0403 ». D'après ces auteurs, il serait inutile, en cas d'échec, de poursuivre le traitement plus de trois ou quatre jours.

Pour J. Van Herck, les états d'agitation maniaque cèdent bien et même remarquablement à cette thérapeutique. Sur vingt-cinq patients atteints de manie aiguë, il enregistre dix-sept bons résultats, dont six excellents. Parmi les huit échecs enregistrés, il s'agissait de manies chroniques jusque-là réfractaires à toute autre thérapeutique. Malgré les fortes doses administrées (600 mg à 700 mg pendant les six premiers jours), l'auteur ne constate pas d'effets secondaires locaux ou généraux importants.

José Bea Montagut, sur trois syndromes maniaques, dont deux avaient été précédemment traités sans succès par la sismothérapie et la chlorpromazine, observe trois excellents résultats. Pour cet auteur, l'effet thymoleptique s'exerce surtout dans les syndromes maniaques.

Bardoni estime que le RO4-0403 possède une action prononcée sur les états d'excitation quels qu'ils soient et obtient des résultats extrêmement brillants: huit guérisons et trois améliorations dans onze cas de manie. L'auteur insiste sur l'effet électif du médicament dans les états maniaques, où il agit plus vite et mieux que les autres neuroplégiques.

Pour H. Gross et E. Kaltenbäck, les états maniaques aigus répondent particulièrement bien au RO4-0403 administré par voie parentérale; d'après ces auteurs : « trois injections de 30 à 60 mg, les trois premiers jours, suffisent pour produire, en général, une sédation inégalée ».

De tous ces résultats, il ressort que le RO4-0403 possède, dans la manie, une véritable action curative, supérieure à celle des autres neuroleptiques. Cette supériorité semble due à l'action plus spécifique du produit sur la sphère thymique et aussi à l'absence du danger d'évolution vers un état d'angoisse ou de dépression secondaire.

Notre expérience personnelle acquise dans le Service nous paraît, à cet égard, concluante :

Nous avons pu réunir neuf observations intéressantes d'excitation maniaque qui viennent confirmer les constatations antérieures.

Le personnel infirmier nous a signalé que l'accès maniaque était en général plus rapidement maîtrisé qu'avec la chlorpromazine. D'autre part, certains de ces malades eux-mêmes nous ont affirmé mieux ressentir les effets thérapeutiques du RO4-0403 qu'avec les autres médicaments.

Première observation

M. L... (René), âgé de 30 ans, menait une vie solitaire dans une ferme qu'il exploitait, arrive pour la première fois dans le service en août 1961. Il présentait un syndrome d'excitation maniaque aigu à prédominance de troubles caractériels, avec agitation psychomotrice intense, arrogance, irritabilité agressive. Il s'était montré violent et menaçant à l'extérieur, ce qui avait motivé son placement.

Il fallut quatre infirmiers pour le mener à sa chambre. Opposition systématique pour tous soins médicaux. Nous instituons un traitement au RO_4-O4O3 par voie parentérale, à la dose de dix ampoules intramusculaires, réparties en quatre injections. Le lendemain, il s'était considérablement calmé, quoique restant subexcité et euphorique. Deux jours après, la bouffée maniaque et l'agressivité avaient complètement disparues. Calme et cohérent, le malade acceptait les soins, de bonne grâce, mais se montrait abattu et somnolent sous l'effet de la médication. Devant cette spéctaculaire amélioration, nous passons alors de dix à cinq ampoules. Le quatrième jour, la sédation de l'accès était absolument complète. M. L... était conscient et lucide, faisant une autocritique parfaite et ayant un très bon comportement.

La posologie était alors progressivement ramenée à deux ampoules par jour, associées à huit comprimés *per os*.

Au dixième jour, un traitement d'entretien était institué à raison de douze comprimés par jour, dose abaissée par paliers successifs jusqu'à quatre comprimés par jour. Vingt jours après son internement, M. L... quittait le service, complètement guéri.

Incidents thérapeutiques :

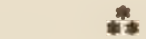
Ils furent négligeables. Notons simplement un léger abaissement de la tension artérielle, portant uniquement sur la maxima, qui passait de 15/8 à 13/8, sans aucune conséquence. Signalons aussi quelques indurations fessières douloureuses et une certaine somnolence diurne, phénomènes dus à la posologie intensive du début du traitement, et qui disparurent très vite lorsque celle-ci fut réduite.

⁂

Deuxième observation

M. M... (Sauveur), âgé de 28 ans, quatrième placement. Interné à plusieurs reprises dans divers Établissements psychiatriques pour accès schizomaniaques avec agitation psychomotrice désordonnée et délire paranoïde, ces accès semblant être l'expression d'un processus schizophrénique. Ces phases de manie aiguë avaient difficilement rétrocédé

sous l'effet de cures de neuroplégiques à haute dose. En novembre 1961, ce sujet, qui est aussi un arriéré affectif, profondément inadapté sur le plan social, vient se réfugier à l'hôpital. A son entrée, il est calme, cohérent, avec un bon contact. Trois mois après, il présente un nouvel accès maniaque avec excitation psychomotrice, labilité de l'humeur, loquacité prolixe, disgressive et moqueuse. On note également un délire à thèmes mystico-philosophiques et érotiques. La chlorpromazine, à haute dose, n'ayant pu calmer l'agitation, nous décidons d'essayer le RO_4-O4O3. Nous débutons par six ampoules par jour qui ramènent rapidement un calme psychomoteur. Par contre, persistance de l'euphorie et d'une certaine subconfusion. Le quatrième jour, les thèmes délirants s'estompent. Nous ramenons alors la posologie à quatre ampoules par jour. Douze jours après l'éclosion de l'accès tout est pratiquement rentré dans l'ordre. Depuis, un traitement de consolidation par voie orale, soit dix comprimés par jour, permet une ergothérapie et une psychothérapie en vue d'une réadaptation sociale.



Troisième observation

M. D... (Henri), 62 ans, deuxième placement. Interné pour la première fois, en février 1957, pour psychose d'involution à forme maniaque : syndrome d'excitation cérébrale, avec fléchissement intellectuel important, fabulation, kleptomanie, logorrhée, graphorrhée, amnésie. On notait également des troubles caractériels avec une tendance à l'agressivité. Il fallut plus d'un an de cure à la chlorpromazine pour permettre une amélioration et sa sortie de l'Établissement. En septembre 1961, il revient de nouveau dans le service, envoyé par un hôpital où il venait de subir une gastrectomie : il présente alors une nouvelle phase de manie délirante avec excitation, euphorie, loquacité brouillonne et thèmes délirants mégalomaniaques. Nous instituons immédiatement un traitement au RO_4-O4O3 par voie intramusculaire à la dose de dix ampoules réparties en quatre injections dans la journée. Le jour même, nous notons une sédation rapide de l'excitation mais il subsiste une teinte euphorique et la

mégalomanie. Au dixième jour, on note une régression totale des phénomènes initiaux avec un comportement calme, mais persistance du tassement intellectuel lié probablement à un processus involutif.

Nous passons alors progressivement de la voie parentérale à la voie orale. Nous aboutissons ainsi vers le vingtième jour à un traitement exclusivement *per os,* à raison de dix comprimés par jour, dose qui semble parfaitement stabiliser le malade.

Sa sortie pourrait être très valablement envisagée mais étant donné sa situation familiale et son incapacité d'indépendance financière, des démarches ont été entreprises pour son placement en hospice. Actuellement, huit mois après son internement, M. D... a un comportement toujours satisfaisant et s'occupe à de menus travaux dans le quartier.

***

Quatrième observation

M. P... (Jean), 31 ans. En 1955, à la suite d'une déception sentimentale, avait présenté plusieurs accès maniaques et dépressifs qui s'étaient progressivement amendés à la suite de plusieurs séances d'électrochocs. En 1959, nouveaux accès difficilement stoppés par les neuroplégiques, en particulier par la chlorpromazine. Par la suite, agressivité et menaces envers ses parents à qui il voue une haine morbide, accès éthyliques intermittents. En novembre 1961, est admis dans le service, présentant un grand tableau maniaque, avec hyperactivité stérile, logorrhée, euphorie, aisance, chants, attitudes moqueuses. Nous décidons alors d'entreprendre un traitement au RO_4-O4O3 et nous débutons par six ampoules I.M. par jour. Le malade passe une bonne nuit et nous constatons, le lendemain, une très rapide amélioration. Il reste euphorique et content de lui, mais tient des propos cohérents. Et, par ailleurs, ne manifeste pas la moindre excitation. Le sixième jour, la bouffée maniaque s'est complètement dissipée et nous passons alors à quatre ampoules par jour; dix jours après son hospitalisation, M. P... était complètement guéri. Nous continuons, cependant, par prudence, l'administration de RO_4-O4O3 *per os,* à la dose de

quatre comprimés par jour. Quinze jours après son hospitalisation, sa sortie était autorisée. Notons chez ce malade une asthénie de jambes assez prononcée en début de cure.

⁂

Cinquième observation

Mme F... (Marie), 30 ans, quatrième placement. Manie périodique ayant nécessité plusieurs hospitalisations antérieures. En août 1961 présente un nouvel accès maniaque aigu avec appoint confusionnel, sur fond de débilité affective. Agitation psychomotrice avec réactions violentes, logorrhée, extravagances, opposition et insomnie. L'administration de douze ampoules de RO_4-O4O3 par jour détermine la sédation de l'agitation et le retour du sommeil dans les quarante-huit heures. Le troisième jour on assiste à la disparition complète de la confusion et de tous les éléments maniaques. Nous remplaçons progressivement la voie intramusculaire par un traitement par voie buccale. Au onzième jour, la malade reçoit quatorze comprimés par jour. La guérison se confirme les jours suivants. Mme F... faisant une bonne autocritique et étant parfaitement calme. Trois semaines après son internement, avec un traitement d'entretien de cinq comprimés par jour, elle est autorisée à quitter l'Établissement.

Notons chez cette malade l'apparition, en début de cure d'un certain abaissement tensionnel de l'ordre de 3 cm de mercure, portant essentiellement sur la maxima, et qui fut rapidement corrigé par l'association de deux ampoules d'heptamyl.

⁂

Sixième observation

Mme L... (Maria), âgée de 65 ans, premier placement. A son admission, en mars 1962, présente une bouffée d'excitation maniaque sénile, avec expansivité, euphorie, turbulence et agressivité diffuse. A signaler également un appoint confusionnel, et un affaiblissement intellectuel discret. Devant

l'échec d'un traitement à l'alimémazine, nous décidons d'essayer le RO_4-0403 à raison de six ampoules I.M. par jour. L'excitation et l'agressivité disparaissent en deux jours, la malade est calme et docile mais reste euphorique. Nous passons alors progressivement à un traitement *per os* à raison de douze comprimés par jour. Au douzième jour, toute trace de cet accès maniaque à com-Au douzième jour, toute trace de cet accès maniaque a comprimés par jour, M^me^ L... est tranquille, cohérente, et s'occupe à des travaux domestiques dans le quartier.

2. Les états dépressifs

Le RO_4-0403, à l'opposé de la plupart des neuroleptiques, non seulement ne provoque ni n'aggrave les symptômes dépressifs, mais encore exerce sur eux une action évidente, avec un effet favorable sur le sommeil rendant rarement nécessaire l'administration d'un hypnotique. Cette action du RO_4-0403 est souvent spectaculaire dans les états dépressifs aigus et en particulier dans la mélancolie anxieuse. Les états chroniques avec un élément anxieux important sont également bien influencés. Ces propriétés thymoleptiques et anxiolytiques sont d'autant plus remarquables qu'elles n'existent pas chez les autres neuroleptiques.

La quasi-unanimité des travaux français ou étrangers entrepris dans ce domaine confirment ces données succinctes.

D'après W. Pöldinger, « le RO_4-0403 possède une action thymoleptique améliorant le psychisme et favorisant les fonctions énergétiques ».

H. Feer, Margrit Fuchs, M. Strassle ont obtenu la guérison rapide de douze dépressions endogènes et mélan-

coliques sur quatorze cas traités, et une amélioration nette de cinq dépressions d'involution sur six cas traités.

Pour B. Pomme et J. Girard, les indications majeures restent les oscillations thymiques, dans quelque sens que s'effectue la variation pathologique. Pour eux, l'action antidépressive s'affirme surtout dans la mélancolie anxieuse, elle influence peu par contre les dépressions simples et la mélancolie stuporeuse. Dans tous les cas, cependant, la composante anxieuse s'est trouvée allégée.

Travaillant dans un Hôpital Psychiatrique de type « ouvert », D. Panayotopoulos et G. Abraham expérimentent le RO$_5$-0403 chez 95 patients appartenant à des entités cliniques très diverses (schizophrénie catatonique, paranoïde, hébéphrénie, dépression endogène ou réactionnelle, psychose maniacodépressive, épilepsie, alcoolisme, etc...).

Le choix de ces malades s'est fait selon une ligne directrice basée sur la prévalence d'un syndrome appelé par les auteurs « dysphorique » et se composant de trois éléments : dépression, angoisse, excitation psychomotrice. Après un traitement d'une durée moyenne de trente jours, ils obtiennent 54 résultats positifs, 18 améliorations légères et 23 échecs. Le symptôme qui est influencé le premier est l'angoisse (après un laps de temps assez court), l'excitation se calme presque en même temps. Par contre, la dépression, dernier symptôme de cette triade, manifeste une certaine résistance, car il s'agit d'une structure pathologique plus complexe que l'angoisse et l'excitation.

A. Soulairac, B. Halpern et leurs collaborateurs rapportent quatre résultats excellents, deux bons résultats.

un échec. Les succès furent plus significatifs dans les dépressions d'involution.

D'autre part, J. Van Herck, à propos d'un travail portant sur 129 malades dépressifs, souligne l'effet anxiolytique du RO$_4$-0403, qu'il qualifie « presque spécifique». Le même auteur constate qu'il a obtenu peu de résultats dans des dépressions pures sans agitation et sans angoisse (58 cas), par contre, dans les dépressions anxieuses, accompagnées ou non d'agitation (71 cas), les résultats furent probants, souvent spectaculaires. L'auteur conclue que le RO$_4$-0403 exerce son action antidépressive par l'intermédiaire de ses deux propriétés sédative et anxiolytique.

José Bea Montagut note trois guérisons sur quatre cas de dépressions psychogènes.

De leur côté, G. Boitelle et M^{me} Cl. Boitelle-Lentulo enregistrent douze guérisons et quatre améliorations sur dix-huit mélancolies symptomatiques de psychose maniacodépressive. Au terme de leur travail, ces auteurs pensent que dans les états mélancoliques, l'action du RO$_4$-0403 est élective sur la sphère thymique et que l'amélioration n'est pas due à l'obnubilation intellectuelle, comme cela se voit dans le traitement aux neuroleptiques classiques.

On peut donc dire que, dans l'ensemble, les divers essais et travaux ont été concluants. Les auteurs s'accordent à souligner la valeur antidépressive du produit. Pour eux, il agirait essentiellement sur la dépression par son action anxiolytique et psychosédative.

Il faut souligner un fait qui nous paraît significatif : plusieurs auteurs signalent que dans nombre de cas traités au RO_4-0403, il s'agissait d'états dépressifs demeurés jusque-là réfractaires aux diverses médications antidépressives (inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, imipramine, etc...). Ils notent la rapidité d'action du produit : les résultats thérapeutiques sont obtenus, en général, dans un laps de temps allant de trois jours à trois semaines. Les doses moyennes se sont échelonnées de 90 à 150 mg par jour.

En ce qui concerne notre expérimentation, elle confirme sensiblement les conclusions des différents travaux; nos meilleurs résultats ont été obtenus dans des états dépressifs à forte composante anxieuse ou avec excitation psychomotrice. Par contre, dans quatre états dépressifs purs, le RO_4-0403 s'est révélé moins efficace, avec, en particulier, persistance de l'inhibition idéo-motrice. Dans ces cas, cependant, l'association du RO_4-0403 avec l'imiprazine a provoqué des effets très favorables avec levée du blocage psychomoteur et reprise de l'activité (observation n° 2, page 52).

Quant à l'insomnie, habituellement tenace et rebelle même aux barbituriques, elle a, le plus souvent, rapidement disparu sans somnolence diurne notable.

Nous avons pu réunir dix observations, dont nous avons extrait cinq résultats qui nous paraissent intéressants à développer.

En résumé, nous pouvons dire que le RO_4-0403 présente les avantages suivants :

— par rapport aux psychotoniques, son action est, dans l'ensemble, plus rapide et surtout n'expose pas au

danger de passage à une phase d'excitation ou à une majoration de l'angoisse;

— enfin, il provoque peu de manifestations secondaires désagréables pouvant gêner la réadaptation sociale et la psychothérapie, compléments indispensables de toute thérapeutique.

⁂

Première observation

M. R... (Gabriel), 60 ans, premier internement. Admis dans le service en janvier 1962, il s'agit d'un syndrome dépressif, sur fonds involutif. Agitation anxieuse intense, éléments confusionnels importants. Onirisme, crispations, opposition totale avec refus alimentaire et médicamenteux. Vague délire de persécution non systématisé. Insomnie. Au point de vue somatique, il faut noter une insuffisance cardiaque en voie de décompensation (tachyarythmie, crises dyspnéiques, œdèmes malléolaires). En même temps qu'un traitement à visée tonicardiaque, nous mettons en œuvre diverses thérapeutiques successives (inhibiteur de la mono-amine-ozydase, association tofranil et nozinan) sans aucun résultat tangible. Nous recourons alors au RO_4-O4O3, à une dose prudente de deux ampoules I.M. par jour, associées à deux ampoules d'heptamyl, étant donné le mauvais état cardiaque du sujet. Le deuxième jour le malade est beaucoup plus calme et ne présente plus d'insomnie. Le cinquième jour, rémission complète de l'agitation, de l'anxiété et de l'opposition. M. R... accepte sans difficulté ses injections et prend volontiers ses repas. Nous remplaçons alors une ampoule par quatre comprimés et deux jours après, la seconde ampoule par quatre comprimés également. Aucun fait nouveau n'intervient et nous laissons ce malade à la dose d'entretien de huit comprimés par jour. Quarante jours après son admission, sa sortie est autorisée, car ce sujet bénéficie d'un excellent encadrement familial. Il faut noter que la durée de l'internement de M. R... a été quelque peu prolongée, son état physique nécessitant des soins médicaux suivis.

Deuxième observation

M. P... (Georges), 57 ans, quatrième placement. Admis dans le service en février 1962. Présente un accès confuso-dépressif à dominance mélancolique et évoluant sur fond oligophrénique. Désorientation temporo-spatiale, aspect figé et stuporeux, mutisme et inertie. Délire d'auto-accusation et de culpabilité. Refus alimentaires. Ce malade avait été interné plusieurs fois dans le passé, pour les mêmes troubles mentaux, qui avaient très lentement rétrocédé sous l'effet de l'association tofranil-nozinan. Il faut noter également un appoint éthylique important et un état de maigreur extrême. Nous mettons ce malade au tofranil-nozinan et nous sommes obligés de l'alimenter par voie parentérale. Aucune amélioration ne se manifestant après dix jours de thérapeutique, nous décidons d'administrer du RO_4-O4O3 à la dose de quatre ampoules pour jour. Quatre jours après, une amélioration s'amorce. M. P... s'alimente seul, répond aux questions et se laisse soigner sans difficulté. Le RO_4-O4O3 semble avoir également un effet bénéfique sur la tension artérielle, qui, de 20/12 à l'entrée, est passée à 16/10. Mais il persiste un ralentissement de l'activité idéo-motrice et une baisse de la tonalité affective. Nous poursuivons le traitement pendant neuf jours mais le tableau reste le même. Nous décidons alors d'associer le tofranil au RO_4-O4O3. Dès le lendemain, une modification s'opère avec une nette reprise de l'activité, la composante dépressive qui subsistait disparaît complètement. Nous passons progressivement à la voie orale, à la dose de huit comprimés, puis six comprimés par jour. Un mois environ après son internement, la sortie de M. P... est autorisée. Signalons que cette guérison clinique s'est confirmée par la suite au cours des consultations de post-cure, en dispensaire. Notons aussi que cette mélancolie stuporeuse a été guérie beaucoup plus rapidement que les accès antérieurs.

Troisième observation

M. S... (Auguste), 52 ans. Hospitalisé en décembre 1961 pour accès dépressif semblant en rapport avec des difficultés sociales et professionnelles : Tentative de suicide récente

par défénestration (fracture du sacrum, du calcanéum, et de l'astragale droits). A l'entrée, ce malade présente un tableau de mélancolie grave avec raptus anxieux subits. Idées d'indignité, de culpabilité et d'incurabilité. Comportement phobique, opposition, insomnie. Quatre ampoules de RO_4-O4O3 permettent d'obtenir une amélioration remarquable en six jours. On voit disparaître rapidement l'agitation, l'anxiété et les thèmes de culpabilité. Il se fait une reprise progressive de l'appétit et du sommeil. Nous substituons la voie orale à la voie I.M. à la dose de douze comprimés par jour. Par prudence, M. S... est encore gardé quelques jours en observation dans le service. Vingt-cinq jours après son admission, complètement guéri, il est autorisé à quitter l'Etablissement.

⁂

Quatrième observation

M. A... (Gabriel), 38 ans, deuxième placement. Déjà traité dans le service, il y a douze ans, à la suite d'actes agressifs ayant entraîné une mesure médico-légale. Il présentait alors un tableau schizophrénique sur fond de débilité mentale, avec autisme, discordance, impulsivité, manque de contact, indifférence affective. En novembre 1961, est interné de nouveau pour phase dépressive à forte composante anxieuse. Céphalées occipitales, insomnie tenace. Nous essayons le RO_4-O4O3 à raison de six ampoules I.M. par jour, réparties en trois injections. Dès le troisième jour, une amélioration s'ébauche et se confirme rapidement au cinquième jour : le malade est plus calme et commence à s'occuper. Le septième jour, l'accès dépressif s'est complètement estompé. L'anxiété et l'insomnie ont disparu. Le contact est bien meilleur. Nous passons alors progressivement à la voie orale pour atteindre une dose d'entretien de dix comprimés par jour au quinzième jour. Il persiste cependant un fond schizoïde avec rêverie, certaines discordances. Depuis, ce malade s'occupe régulièrement au jardinage et donne toute satisfaction.

⁂

Cinquième observation

M^me^ C... (Maria), 50 ans, internée pour la première fois en septembre 1961 pour une bouffée anxieuse importante sur fond névrotique ancien. Réactivation de l'angoisse à la suite d'un conflit familial récent. Refus alimentaire et médicamenteux. Huit ampoules I.M. de RO_4-O4O3 par jour permettent une sédation rapide de l'anxiété et de l'opposition, en trois jours. La voie I.M. est progressivement abandonnée pour les comprimés, et au neuvième jour, l'administration du médicament est exclusivement *per os*, à la dose de dix comprimés par jour. La guérison se confirme, M^me^ C... est calme, détendue et fait une bonne autocritique. Deux semaines après son hospitalisation, sa sortie est autorisée avec un traitement ambulatoire de six comprimés par jour, à poursuivre à domicile.

En février 1962, M^me^ C... est internée de nouveau à la suite de l'interruption brutale du traitement ambulatoire (rechute en cinq jours). Elle présente alors un syndrome dépressif anxieux avec éléments confusionnels et désorientation par éclipses. Nous adoptons le même schéma thérapeutique établi lors du premier internement. Nous assistons, en sept jours, à une régression de la confusion, de l'anxiété et de l'opposition, mais une note dépressive persiste. Nous décidons alors d'associer quatre comprimés de RO_4-O4O3 avec trois comprimés de tofranil. Cette association fait disparaître progressivement l'élément dépressif en trois semaines. Depuis, M^me^ C... est pratiquement guérie, mais en raison d'un conflit familial, sa sortie n'est pas envisagée pour l'instant.

II. AUTRES AFFECTIONS PSYCHOTIQUES

1. Psychoses aiguës

A. *Bouffées délirantes et hallucinatoires aiguës*

Les bouffées délirantes polymorphes, traduisant ou non une invasion schizophrénique, sont bien influencées par le RO_4-0403 administré par voie parentérale. On observe d'abord une sédation rapide des phénomènes aigus d'agitation et une normalisation des désordres thymiques, les processus délirants et hallucinatoires s'amendant progressivement par la suite. D'une façon générale, les différents auteurs constatent que les formes paranoïdes, dans lesquelles les idées délirantes ne sont pas encore ancrées dans la personnalité, ont réagi favorablement au médicament, de même que les exacerbations aiguës dans les formes chroniques. Par contre, dans les délires hallucinatoires de long cours et les schizophrénies chroniques, l'effet ne s'est manifesté que discrètement.

Dans cinq cas de psychoses délirantes aiguës, A. Soulairac et ses collaborateurs obtiennent une guérison spectaculaire et quatre améliorations franches. J. Galeano, R. Ramirez, J.-C. Pla, observent deux guérisons et deux améliorations dans cinq états délirants aigus. D. Muraniri et P. Bertolotti notent également des résultats favorables dans les délires paranoïdes, mais d'après ces

auteurs les idées délirantes sont plus rapidement influencées que les hallucinations.

Enfin, G. Boitelle et M^me^ Cl. Boitelle-Lentulo estiment que l'action du RO₄-O4O3 est supérieure à celle des autres produits similaires dans les états hallucinatoires aigus. Ils signalent que sur dix délires hallucinatoires d'apparition récente, tous à thème de persécution, cinq ont vu régresser et disparaître les expériences hallucinatoires, cinq autres ont été améliorés, le délire s'atténuant et les expériences étant moins fréquentes.

Dans ce domaine, nos essais se sont révélés très satisfaisants dans l'ensemble, avec des résultats brillants dans les états délirants où les altérations de l'humeur, en particulier l'excitation anxieuse, occupaient une place importante.

⁂

Première observation

M. L... (Georges), 25 ans, premier placement. Au cours de son Service Militaire, en Algérie, a présenté, pour la première fois, une bouffée délirante polymorphe qui a nécessité sa réforme avec une pension de 100 %. Cet accident aigu, a régressé difficilement sous neuroleptiques à doses massive et sismothérapie. Un an après, présente une nouvelle bouffée délirante polymorphe sur fond de débilité mentale, ce nouvel accès semblant avoir été déclenché par le décès de sa mère et nécessitent son admission dans le Service. On note un ensemble d'éléments confuso-délirants, sans aucune systématisation: thèmes de persécution et d'interprétation (les capsules de librium sont interprétées par le malade comme étant des balles de mitrailleuse). Délire mégalomaniaque (se considère général à trois étoiles), hallucinations auditives et cénestopathiques. On note une discordance, une certaine ambivalence et une certaine

indifférence affective. Devant ce tableau d'invasion schizophrénique à forme paranoïde, nous mettons ce malade au RO_4-0403 à la dose de huit ampoules I.M. par jour. Deux jours après, il est beaucoup moins confus, quoique somnolent. Quatre jours après, très nette amélioration; la confusion et les thèmes délirants ont totalement disparu. A noter également une légère réaction secondaire neurologique se traduisant par un trismus passager de la face. Nous diminuons alors la dose à quatre ampoules et on y associe huit comprimés *per os*. Au dixième jour, la rémission se confirme et on passe progressivement à la voie orale, soit quinze comprimés par jour. Nous poursuivons ce traitement pendant un mois environ, à l'issue duquel nous pouvons faire les constatations suivantes : la bouffée délirante initiale a été rapidement réduite, mais il persiste malgré tout un autisme avec quelques sourires discordants. Depuis, ce malade est calme, bien orienté, avec un bon contact et a demandé lui-même à assumer un travail dans le quartier, ce qui lui a été accordé.

Deuxième observation

M^lle^ G... (André), 36 ans, troisième placement. Internée en septembre 1961 pour bouffée délirante avec dépression et onirisme, sur fond de débilité mentale. Syndrome schizophrénique de décours ancien avec automatisme mental, troubles du cours de la pensée et passivité. A subi antérieurement de très nombreuses séances d'électro-choc et cures de sakel. Six ampoules I.M. de RO_4-0403 déterminent une remarquable amélioration en deux jours, avec régression du délire, des hallucinations et de la dépression. Nous abandonnons les ampoules pour les comprimés pour arriver à douze comprimés par jour au septième jour, dix comprimés au quinzième jour et cinq comprimés au vingt-quatrième jour. A cette date, M^lle^ G..., en aussi bon état que possible, est autorisée à quitter le Service avec un traitement d'entretien de cinq comprimés par jour. Comme incident thérapeutique, il faut signaler une asthénie prononcée et des vertiges à l'orthostatisme pendant les deux premiers jours de la cure.

En mars 1962, sur cessation spontanée du traitement, cette malade rechute en quelques jours et nous est envoyée de nouveau. A son admission, présente une phase d'opposition avec apragmatisme, attitude figée, refus de contact, éléments confusionnels. Traitement institué : huit ampoules I.M. de RO_4-O4O3 en quatre injections réparties dans la journée. A la troisième injection, présente un collapsus sévère, malgré l'adjonction préventive d'heptamyl T.A. = Max. = 6. Min. : imprenable. Pouls filant et à peine perceptible. Nous décidons alors l'arrêt de la médication. Il faut noter que c'est le seul cas d'intolérance qui nécessita l'interruption du médicament au cours de notre expérimentation.

Troisième observation

M^me^ G... (Clarisse), 44 ans, arrive pour la première fois dans le Service, en septembre 1961, présentant une phase d'excitation hypersthénique avec idées délirantes de jalousie et de persécution, axées essentiellement sur son mari. Agressivité, comportement hystéroïde. Nous entreprenons un traitement au RO_4-O4O3, et administrons deux ampoules I.M. qui déterminent un état nauséeux transitoire et de petites lipothymies. Devant l'hypersensibilité de cette malade au médicament, nous passons, dès le lendemain, à la voie buccale, soit huit comprimés par jour. Au troisième jour nette amélioration, avec disparition de l'excitation, régression des idées délirantes et retour du sommeil. Au douzième jour, nous descendons à six comprimés. La guérison se confirme les jours suivants, et le vingt-sixième jour M^me^ G... quitte le Service en parfait état.

Quatrième observation

M^lle^ I... (Rolande), 33 ans, deuxième placement. Internée en novembre 1961 pour bouffée d'excitation psychoverbale avec logorrhée, idées délirantes fugaces, maniérisme et incohérence des propos, insomnie. Fond de débilité mentale

(au test de Weschler-Bellevue, Q.I. = 72) et affective. Nous instituons un traitement *per os* de six comprimés par jour pendant six jours qui amène une réduction rapide de la bouffée. L'excitation, l'insomnie, les idées délirantes s'effacent. M^lle^ I... est calme et lucide, a un bon contact et s'occupe à de petits travaux. Comme cette malade avait présenté antérieurement des rechutes rapides, nous la gardons encore dans le Service pendant quelques jours. Aucun changement n'intervenant dans son état, sa sortie est autorisée après un séjour de quarante-cinq jours.

B. *Etats confusionnels et oniriques*

Qu'il s'agisse de confusion mentale idiopathique ou de confusion secondaire d'origine toxique, le RO₄-0403 permet des rémissions souvent spectaculaires. On observe habituellement une sédation psychomotrice quasi-immédiate. Le fond confusionnel régresse rapidement en trois à quatre jours, avec une disparition progressive de la tension anxieuse, de l'obnubilation intellectuelle et de la désorientation temporo-spatiale. L'onirisme semble plus résistant au médicament, cédant en général plus tardivement. Dans un travail effectué sur vingt-six patients atteints de confusion mentale aiguë, J. Van Herck cite les excellents résultats obtenus dans les confusions d'origine alcoolique. Le même auteur observe cependant des échecs chez des schizophréniques en évolution et chez des malades présentant une confusion mentale d'origine vasculaire ou tumorale.

Bardoni enregistre la guérison spectaculaire en trois jours d'une confusion hallucinatoire.

Notre expérimentation nous a permis d'apprécier la remarquable efficacité du RO₄-0403 dans ce domaine.

L'action du RO_4-O4O3 se fait surtout sentir dans les formes hallucinatoires où l'onirisme et l'agitation concomittante sont au premier plan. Dans les formes stuporeuses où prédominent l'obnubilation de la conscience, l'akinésie, l'inertie et le mutisme, les effets semblent moins évidents.

*
**

Mme S... (Lise), 47 ans, premier placement. Hospitalisée en janvier 1962 pour confusion mentale aiguë. Désorientation temporo-spatiale, bradypsychie, fausses reconnaissances, opposition. Agitation panphobique importante et température à 38°5C faisant craindre une évolution vers un délire aigu. Aurait fait un accès identique, il y a deux ans. Refus alimentaire absolu qui nécessite des perfusions de sérum glucosé. Nous administrons six ampoules I.M. de RO_4-O4O3 qui amènent une sédation complète de l'opposition et de l'agitation en trois jours, mais la malade reste confuse. Nous poursuivons avec quatre ampoules I.M. et quatre comprimés pendant 5 jours, au terme desquels, nous observons une disparition totale de la confusion. Nous décidons alors d'arrêter les injections et d'instituer un traitement uniquement *per os,* soit douze comprimés par jour, pendant 5 jours. Mme S... est calme, docile et cohérente. Après 15 jours d'hospitalisation, elle est autorisée à rejoindre sa famille avec un traitement ambulatoire de six comprimés.

*
**

Deuxième observation

Mlle G... (Lucienne), 41 ans, premier internement. A son entrée en septembre 1961, présentait un accès confusionnel aigu, avec désorientation temporo-spatiale et perplexité anxieuse intense. Insomnie, pleurs, céphalées. Huit ampoules de RO_4-O4O3 pendant deux jours amènent la régression complète de la confusion. Il persiste cependant un élément

anxieux. Nous diminuons alors le nombre des injections en remplaçant tous les deux jours deux ampoules par quatre comprimés. Au septième jour, l'anxiété cède à son tour. Au neuvième jour, le traitement ne comprend que seize comprimés. L'état de M^lle G... se montrant toujours aussi satisfaisant, nous diminuons encore les doses, pour ajuster un traitement d'entretien de cinq comprimés le vingt et unième jour, date à laquelle la sortie de M^lle G... est autorisée. Revue, depuis, en dispensaire, cette malade va parfaitement bien et n'a pas présenté de rechute depuis huit mois.

Troisième observation

M. G... (Georges), 22 ans, interné en janvier 1962, par mesure médico-légale pour impulsion sexuelle avec attentat aux mœurs sur un jeune garçon. Il s'agit d'un schizophrène interné précédemment dans un établissement psychiatrique de Nantes. A l'entrée, il présente le tableau suivant : indifférence, troubles du cours de la pensée, pauvreté de contact, isolement autistique. Comportement absurde et illogique, perplexité, incapacité de donner des renseignements précis sur son passé. Huit jours après son admission, et malgré un traitement à la chlorpromazine, ce malade présente une bouffée confusionnelle importante avec opposition et mutisme. Nous mettons alors ce malade au RO_4-O4O3 à la dose de huit ampoules par jour. Deux jours après, la confusion s'efface complètement. Nous passons alors progressivement à la voie orale, à la dose de seize comprimés par jour. Depuis, ce malade est allé en s'améliorant. Le contact est très satisfaisant et il s'occupe actuellement avec une équipe de forgerons.

Trois mois après son hospitalisation, cette amélioration persiste et sa sortie est envisagée.

Quatrième observation

M. M... (Raymond), 50 ans, cinquième placement. Interné en avril 1962 pour syndrome confuso-onirique anxieux avec trouble du caractère et du comportement. Détérioration intellectuelle notable. Il s'agit d'un éthylique ancien qui, actuellement, ne boirait plus. De nombreux conflits en milieu familial semblent être à l'origine de cette rechute. Etant donné le mauvais état cardio-vasculaire de ce malade nous débutons prudemment à quatre ampoules de RO_4-O_4O_3 qui réduisent cette bouffée en 24 heures. M. M... est calme et bien orienté, mais il persiste une certaine subexcitation anxieuse, qui sous l'effet d'un traitement par voie buccale, à raison de dix comprimés par jour, disparaît à son tour en cinq jours. Nous passons alors à six comprimés. Deux mois après son internement, M. M..., grandement amélioré, s'occupe régulièrement à des travaux domestiques, des difficultés familiales empêchant sa sortie pour l'instant.

2. Psychoses chroniques

L'action du RO_4-0403 sur les troubles dissociatifs chroniques, sur les structures pathologiques et les délires de long cours, reste souvent discrète. Il a été rarement possible d'observer une rémission réelle de la discordance et des processus hallucinatoires et délirants. Toutefois, du fait de son action quasi-élective sur la sphère thymique, de sa très réelle efficacité dans les épisodes d'excitation et de son excellente tolérance, le RO_4-0403 présente un triple intérêt.

1° Grâce à son pouvoir thymoleptique et anxiolytique, il peut être de grande utilité dans les psychoses où l'anxiété, l'angoisse et les manifestations dépressives sont au premier plan. Dans ces cas, les phénomènes hallucinatoires et les idées délirantes, sans être foncièrement

modifiées, sont beaucoup mieux supportées par les malades et sont moins extériorisées. Les symptômes schizophréniques sont relégués à l'arrière plan et éprouvés avec plus de détachement (H. Gross et E. Kaltelbäck). De ce fait, les contacts avec l'extérieur et l'activité sont heureusement influencés. C'est ainsi que, selon B. Pomme et J. Girard, « les états chroniques bénéficient du produit dans la mesure où la composante anxieuse tient une place importante. C'est à ce fait que l'on peut attribuer de très sensibles améliorations chez des délirants et des hallucinés anxieux, de même que chez certains schizophrènes. En aucun cas, on n'a observé de sédation vraie de la discordance, du délire ou du syndrome hallucinatoire, mais bien plutôt une meilleure tolérance de ces troubles ».

Dans le cadre de la schizophrénie, H. Feer, Margrit Fuchs, et M. Strässle, notent que c'est lorsque les manifestations thymiques sont au premier plan que le RO4-0403 procure les meilleurs résultats. Pour ces auteurs, si les troubles de la pensée, les hallucinations et les délires sont peu influencés en général, par contre, chez les paranoïdes et les catatoniques avec dépression vitale, la thymie a été le plus souvent améliorée avec un renouveau d'intérêt pour l'entourage, pour la lecture, et chez quelques malades, la possibilité de reprendre le travail.

D. Panayotopoulos et G. Abraham obtiennent d'excellents résultats dans les dépressions schizophréniques (deux guérisons et quatre améliorations sur huit malades traités au RO4-0403) et constatent que les schizophrènes présentant un syndrome dysphorique, c'est-à-dire une triade constituée par l'angoisse, la dépression et l'excitation psychomotrice, « sont influencés de façon inégale, mais toutefois satisfaisante, étant donné qu'il s'agissait dans

la totalité des cas, de malades chroniques résistant à toute médication ».

P. E. Feldman, sur 50 malades chroniques, en majorité schizophrènes, note une amélioration manifeste de l'état mental chez 45 % d'entre eux et constate une très bonne action du RO_4-0403 sur le manque d'intérêt pour l'entourage, l'hostilité, les états de tension et les troubles affectifs.

José Bea Montagut, chez 17 schizophrènes internés depuis de nombreuses années, obtient, dans douze cas, l'amélioration du comportement, avec possibilité pour les malades de se réadapter à une vie sociale. Dans un travail portant sur quatorze malades psychotiques, J. Galeano, R. Ramirez, J.-C. Pla, rapportent trois guérisons et six améliorations.

Dans neuf cas de schizophrénie, A. Soulairac et ses collaborateurs enregistrent cinq améliorations de contact avec diminution apparente de la charge anxieuse et participation à la vie du service. Ils citent en particulier le cas d'une hébéphrénocatatonique évoluant depuis plusieurs années, très opposante, figée dans un monde autistique, répondant à toute sollicitation par une insurmontable indifférence affective. Cette malade, qui avait déjà subi en vain de nombreux électrochocs, cure de Sakel et neuroleptiques, au bout de quelques jours de traitement au RO_4-O_4O_3 acceptait volontiers le médicament et participait spontanément à la vie du groupe. L'impression d'ensemble de ces auteurs est celle d'une action du produit sur la charge affective, sur l'élément thymique, qui permet parfois un contact psychothérapique plus authentique que

celui d'un « acting-out ». certes spectaculaire, mais surtout superficiel et éphémère.

2° Les poussées aiguës d'agitation dans les états chroniques sont également très bien influencées. En effet, l'excitation psychomotrice, quelle qu'en soit l'origine (accès maniaques, mélancolies et schizophrénies agitées, confusions organiques, psychoses délirantes, etc...), demeure l'une des indications majeures du produit. Dans un pourcentage élevé d'états d'agitation, une injection I.M. de 80 à 120 mg de RO1-0103 produit sans tarder une tranquillisation initiale qui aboutit à une sédation psychomotrice immédiate, pouvant se maintenir durant cinq heures. Si la littérature cite de bons résultats obtenus dans 50 % d'états les plus divers, il faut attribuer une importance particulière à ce chiffre puisqu'il s'agit d'observations faites fréquemment chez des malades chroniques préalablement soumis, sans succès, à d'autres thérapeutiques, et s'étant aussi révélés résistants à d'autres neuroleptiques.

C'est ainsi que J. Van Herck a pu dire que les états d'agitation cèdent bien et même spectaculairement à cette thérapeutique.

W. Pöldinger insiste sur l'action très rapide du produit, qui ramène un calme psychomoteur en quelques heures et note également l'effet très favorable sur le sommeil, rendant rarement nécessaire l'administration d'un hypnotique.

Dans les psychoses endogènes, et surtout dans les schizophrénies, la majorité des auteurs signalent l'excellente efficacité du RO1-0103, par voie parentérale, sur l'agitation, les impulsions violentes et les hallucinations

accompagnées d'excitation, déterminant ainsi une normalisation appréciable du comportement. Selon H. Gross et E. Kaltenbäck, le RO4-0403 permet de maîtriser les agitations psychomotrices de toute nature et procure une sédation inégalée dans les exacerbations des schizophrénies chroniques. D'autres auteurs ont obtenu également des succès impressionnants dans les épisodes d'agitation anxieuse des états dépressifs chroniques.

3° Enfin, dans un autre ordre d'idées, et du fait de son excellente tolérance, le RO4-0403 présente un troisième intérêt. Il peut, en effet, dans les cas chroniques, remplacer avantageusement les neuroplégiques usuels lors de l'apparition du « syndrome neuroleptique », fait d'inhibition psychomotrice, de passivité, de signes extrapyramidaux gênants. Ce syndrome est d'autant plus fréquent dans les psychoses chroniques qu'il s'agit le plus souvent de malades soumis depuis très longtemps à des doses élevées de neuroleptiques, et constitue, de ce fait, un obstacle à la mise en train des thérapeutiques occupationnelles et de la psychothérapie. Dans le cadre de ces affections psychotiques au long cours, et comme nous l'avons vu dans notre chapitre consacré à la tolérance, la substitution des neuroleptiques classiques par le RO4-0403 permet le plus souvent d'éviter ces phénomènes indésirables, avec, en particulier, une conservation de l'amélioration acquise et la disparition ou un allègement considérable de l'inhibition et de la baisse d'efficience.

⁂

Première observation

M. C... (Roger), 37 ans, hospitalisé depuis 1948 atteint d'hébéphrénie avec dissociation, manque de contact, revendications, discordances, thèmes d'influence avec phénomènes hallucinatoires auditifs accompagnés d'agitation, opposition et impulsions fréquentes. Diverses thérapeutiques (électro-chocs, insuline, cures de neuroleptiques à fortes doses) avaient été essayées en vain.

Le 20 janvier 1962, à l'occasion d'un épisode d'agitation anxieuse particulièrement intense, 150 mg (dix ampoules de RO_4-O4O3) lui sont administrés. En quelques jours, on note une accalmie. Nous poursuivons le traitement et dix jours après, l'impulsivité, l'anxiété ont complètement disparu. M. C... allègue moins entendre de voix et déclare « s'en moquer ». Nous passons à la voie orale, à raison de seize comprimés par jour. Depuis, malgré une certaine persistance de l'indifférence et de quelques bizarreries du comportement, ce malade est calme, s'occupe régulièrement à des travaux domestiques dans le quartier. Cette amélioration persiste toujours depuis près de quatre mois.

Deuxième observation

M. G... (Yahia), 52 ans, interné depuis 1948. Malade chronique, présentant un syndrome de dissociation mentale évoluant depuis de nombreuses années et semblant au-dessus de toute thérapeutique. Comportement autistique, discordances et ambivalences. Semi-mutisme, opposition, impulsions dangereuses très fréquentes. En janvier 1962, ce malade présente une phase d'agitation psycho-motrice intense avec réactions violentes, et ceci, malgré un traitement intensif à la chlorpromazine. Nous décidons d'essayer le RO_4-O4O3 : huit ampoules I.M. amènent la sédation de l'accès en trois jours. Dès le quatrième jour, nous commençons à opérer une substitution de la voie I.M. par la voie orale. Actuellement, avec cinq mois de recul, et à la dose de seize comprimés par jour, M. G... reste toujours indifférent et halluciné, mais n'est plus agité et impulsif comme

auparavant et est même capable d'une activité élémentaire épisodique.

Troisième observation

Mme C... (Marie), 70 ans, deuxième placement. Internée en mai 1961, pour psychose délirante évoluant sur fond involutif. Thèmes de préjudice à base de conflits conjugaux et réactions agressives. Sous l'effet d'un traitement à l'alimémazine, cette malade s'améliore lentement et une sortie d'essai est autorisée en septembre 1961. Un mois plus tard, elle rechute sous traitement et nous est adressée de nouveau: à son admission, elle présente une bouffée d'excitation importante avec idées de persécution et d'empoisonnement particulièrement axée sur son mari. Opposition, agressivité (voies de faits sur les infirmières) et affaiblissement intellectuel prononcé. Six ampoules I.M. de RO_4-O_4O_3 déterminent dès le deuxième jour la sédation de l'excitation. Etant donné l'âge et le mauvais état physique de la malade, nous passons très rapidement à la voie orale, pour aboutir à une dose de huit comprimés dès le cinquième jour. Mme C... est calme, n'est plus opposante ni agressive et n'extériorise plus son délire, mais il persiste un fléchissement intellectuel et affectif. Neuf mois après son admission, et avec un traitement d'entretien de six comprimés par jour, le comportement de cette malade reste toujours aussi satisfaisant.

Quatrième observation

M. B... (Emile), 55 ans, interné en 1959 pour état neuropsychique subaigu d'origine éthylique. Depuis, ce malade présente un délire de persécution non systématisé, discontinu, extériorisé à l'occasion de bouffées hallucinatoires et oniriques. Désorientation temporo-spatiale et troubles mnésiques. En février 1962, à l'occasion d'un épisode hallucinatoire avec tentative d'auto-mutilation, le RO_4-O4O3 en I.M. à raison de huit ampoules, ramène rapidement un calme psycho-moteur.

Nous continuons, ensuite, par voie buccale à la dose de seize comprimés par jour. M. B... s'améliore sensiblement en trois semaines. Depuis cette date, il a un comportement ordonné et correct. Certes, les expériences hallucinatoires et les thèmes d'influence persistent mais sont beaucoup plus rares et mieux tolérés : « Je reçois encore un peu de rayons, mais ce n'est rien », nous dit-il. Signalons aussi que ce malade, jusque là dénutri, a bénéficié d'un gain pondéral de quatre kilogrammes en deux mois.

*
**

Cinquième observation

M. O... (Emile), 64 ans. Interné depuis 22 ans. Paralysie générale fixée. Subexcité et euphorique. Accès périodiques d'agitation violente de type maniaque, difficilement calmés par les neuroleptiques à hautes doses. A noter, en outre, l'apparition fréquente de manifestations secondaires extra-pyramidales. En janvier 1962, ce malade présente un nouvel accès d'excitation délirante. Nous décidons d'administrer le RO_4-O4O3 et nous débutons avec dix ampoules par jour. Cette dose s'avère suffisante pour maîtriser la phase d'agitation en deux jours. Il faut remarquer que l'effet thérapeutique n'avait jamais été aussi rapide avec les autres neuroleptiques administrés antérieurement. Dès le troisième jour, nous commençons à substituer la voie orale à la voie I.M., pour atteindre le vingtième jour une dose de dix-huit comprimés par jour. Actuelement, M. O..., quoique toujours halluciné, est beaucoup plus calme et tranquille. Bien orienté, il fait consciencieusement les corvées de quartier. Il faut noter qu'il n'a pas présenté depuis le début du traitement de parkinsonnisme thérapeutique.

*
**

Sixième observation

M. L... (Célestin), 80 ans, interné depuis 1960. Délire absurde, à thèmes mystiques, alimenté par des hallucinations auditives et cénesthésiques, évoluant sur fond prédé-

mentiel sénile. Comportement désordonné et turbulence nocturne. En décembre 1961, devant le peu de résultats obtenus par les diverses thérapeutiques successives, nous mettons ce malade au RO_4-O4O3. Quatorze comprimés par jour nous permettent d'obtenir une amélioration tangible en trois semaines, avec régression des troubles psychosensoriels, régularisation du comportement et retour du sommeil. M. L... est plus calme que jamais, beaucoup moins inquiet, mais persistance d'une idée fixe post-critique avec conviction de la réalité du délire. Depuis janvier 1961, le comportement de ce malade reste satisfaisant.

III. ETATS DIVERS

A. Etats névrotiques

Jusqu'à présent, on possède assez peu de documents concernant le traitement des névroses par le RO4-0403. Il faut cependant citer trois importants travaux :

1° Contrairement aux nombreuses expérimentations cliniques consacrées aux effets thérapeutiques du RO4-0403 dans les différentes psychoses, E. Sladski et A. Prusinski s'attachent au traitement de malades névrotiques. Dans leur étude portant sur 61 malades, ils recherchent si le RO4-0403, médication symptomatique. peut faire régresser et disparaître les troubles observés. rompant le cercle vicieux qui entretient l'affection névrotique. Ils constatent l'action remarquable du médicament dans les névroses d'angoisse, d'épuisement et d'hystérie. L'activité du produit s'est manifestée même chez les patients hypochondriaques à symptomatologie fixée depuis des années. Les états névrotiques en rapport avec la ménopause réagissent aussi très favorablement. D'une façon générale, les auteurs observent un effet incontestable sur l'humeur et l'harmonisation neuro-psychique. L'agitation, l'angoisse, l'irritabilité et l'insomnie sont les symptômes rapidement influencés.

2° Dans le traitement des névroses obsessionnelles et surtout sexuelles, J. Van Herck enregistre des succès

probants. Ces états constituent une nouvelle indication privilégiée du RO$_4$-0403, affirme cet auteur, qui conclue ainsi : « Nous avons obtenu des résultats remarquables qui surpassent de loin toutes les médications essayées jusqu'ici ».

3° Pour D. Munarini et P. Bertolotti, la supériorité du RO$_4$-0403 par rapport aux phénothiazines est particulièrement évidente dans les syndromes psychonévrotiques, notamment dans les psychonévroses obsessionnelles phobiques et les psychonévroses hypocondriaques avec status anxieux, d'excellents résultats sont obtenus, la quasi-totalité des cas retirant de la cure un bénéfice parfois définitif.

Aucun effet secondaire important n'a été signalé par les auteurs. Ce fait est d'autant plus remarquable que l'on sait l'hypersensibilité particulière des névrosés aux actions secondaires neurovégétatives des neuroleptiques classiques.

En ce qui concerne la posologie, elle doit être modérée. Les auteurs conseillent d'administrer le produit à la dose quotidienne de trois à quatre fois 15 mg *per os*, pendant trois à quatre semaines. Dans les paroxysmes anxieux ou émotionnels, la voie parentérale est préférable. Après l'obtention de l'effet thérapeutique, il est utile de prescrire de petites doses pendant assez longtemps pour consolider le résultat.

Dans ces états, du fait du nombre très restreint de malades névrotiques hospitalisés dans le Service, notre observation est pratiquement nulle.

B. Troubles caractériels des épileptiques

Plusieurs études françaises et étrangères consacrent la remarquable efficacité du RO$_4$-0403 dans les troubles du caractère et du comportement si fréquents chez les épileptiques. Bien entendu, son administration ne doit, en aucun cas, faire interrompre la thérapeutique spécifique de la comitialité.

D'une façon générale, le RO$_4$-0403, administré *per os* à la dose de 60 à 90 mg par jour selon les cas, détermine une très sensible et rapide sédation de la hargne, de l'agressivité et des impulsions violentes. Les malades sont d'un abord plus facile et leur sociabilité devient bien meilleure.

— Dans un travail portant sur un groupe de 20 patients épileptiques caractériels traités au RO$_4$-0403, J. Van Herck exprime une opinion extrêmement favorable. Sur ces 20 cas, il obtient 20 résultats positifs, tous les malades devenant beaucoup plus maniables et sociables.

— Après avoir expérimenté le produit pendant plusieurs mois, sur 12 malades épileptiques présentant des troubles graves du caractère. M^{me} Demay-Laulan, P. Fournial, J. Demay et leurs collaborateurs, rapportent également les très bons effets obtenus: il faut souligner que chez ces malades, le RO$_4$-0403 a été substitué aux autres neuroleptiques précédemment associés au traitement anticomitial de base; dans les deux tiers des cas, ils enregistrent d'excellents résultats, avec notamment une réduction considérable des réactions émotives, de l'agressivité et du comportement hargneux. Les sujets ont un meilleur contact humain et sont nettement plus éveillés

qu'avec les autres neuroplégiques utilisés antérieurement. L'effet est ainsi obtenu sans obnubilation intellectuelle excessive et sans somnolence diurne, ce qui facilite l'aptitude au travail et l'adaptation à la vie sociale. Les quelques échecs thérapeutiques sont observés chez de vieux épileptiques présentant une importante imprégnation éthylique ou de graves délabrements cérébraux, et qui sont d'ailleurs demeurés réfractaires à toute autre chimiothérapie. Ces mêmes auteurs concluent en insistant sur « le grand intérêt du RO$_4$-0403 dans le traitement des troubles caractériels de l'épileptique, les épisodes critiques n'étant aggravés, lorsqu'ils existent, ni dans leur nombre, ni dans leur intensité, la réduction des désordres du comportement ne s'accompagnant pas d'obtusion intellectuelle marquée, et permettant ainsi une conservation plus grande de l'activité ».

— D'autres auteurs signalent que le RO$_4$-0403 n'a jamais provoqué d'aggravation clinique ou électrique de la comitialité.

— Il convient d'insister ici sur l'action du produit sur l'électroencéphalogramme. A. Soulairac et ses collaborateurs ont, dans la mesure du possible, pratiqué des examens électroencéphalographiques systématiques. Ils recueillent ainsi 62 enregistrements et constatent que le principal effet du RO$_4$-0403 est son action sur les tracés plats dépourvus de rythme alpha et sur les tracés peu amples avec un rythme alpha très faiblement volté. Sur 15 tracés de ce type, 10 ont été transformés et ont secondairement révélé une activité occipitale alpha régulière et ample. Ces auteurs n'ont jamais observé, même après un mois de traitement, de figure de type irritatif.

— En ce domaine, nous ne pouvons nous prévaloir que d'une expérimentation restreinte, étant donné le faible pourcentage de comitiaux caractériels dans le Service. Cependant, nous avons pu obtenir quelques résultats probants chez des malades particulièrement difficiles, dont l'un présentait une véritable psychose épileptique. Ces résultats sont d'autant plus significatifs, que les troubles psychiques en cause s'étaient avérés jusque-là peu sensibles aux diverses médications successives.

⁂

Première observation

M. B... (Gaston), 49 ans, hospitalisé depuis 1956. Comitialité très ancienne, accompagnée de troubles psychiques très importants. Interné depuis 31 ans, dans divers établissements. Irritabilité et adhésivité, multiples thèmes revendicateurs avec menaces de suicide s'il n'obtient pas satisfaction. Oppositions alimentaire et médicamenteuse fréquentes. Il faut signaler aussi une artérite grave ayant nécessité une amputation récente des membres inférieurs. Depuis l'intervention, ce malade se plaignait de douleurs névritiques intolérables et rebelles aux analgésiques, au niveau des moignons d'amputation. Après échecs de divers neuroleptiques, nous mettons ce malade au RO_4-O4O3, à la dose quotidienne de six comprimés. En quatre à cinq jours, nous assistons à une importante régression des troubles de l'humeur et de la viscosité psychique, permettant un contact bien meilleur. Cette remarquable amélioration s'est parfaitement maintenue par la suite. Il est intéressant de noter que M. B... supporte beaucoup mieux ses douleurs, le RO_4-O4O3 semblant ainsi potentialiser l'action des analgésiques.

⁂

Deuxième observation

M. B... (Elie), âgé de 22 ans, premier placement. Interné en août 1961 pour mal comitial avec troubles psychiques importants. Débilité mentale, tendances dépressives avec paroxysmes anxieux. Mutisme et opposition. A présenté dans le Service de multiples accès coléreux et plusieurs épisodes de confusion onirique. En octobre 1961, fait une phase dépressive avec une forte composante anxieuse et sentiment de dévalorisation. Après avoir essayé, en vain, divers neuroleptiques, nous essayons le RO_4-O4O3. Avec huit ampoules par jour, nous obtenons une rémission complète en quatre jours. Nous passons alors progressivement à la voie orale pour atteindre un traitement d'entretien de douze comprimés par jour. Depuis, les progrès réalisés nous permettent de bien meilleurs contacts et, de ce fait, une psychothérapie plus efficace. Des conditions familiales particulières ne permettant pas pour le moment sa sortie, M. B... travaille avec une équipe de maçons, d'une façon très satisfaisante.

***

Troisième observation

M. O... (Antonio), 33 ans, interné depuis 1951. Malade atteint d'épilepsie convulsive actuellement stabilisée, mais présentant des troubles de l'humeur et du caractère évoluant sur fond psychopathique. Irrascibilité avec colères clastiques fréquentes, récriminations, tempérament glischroïde avec ralentissement idéo-moteur. En janvier 1962, 6 comprimés de RO_4-O4O3, associés au traitement anticomitial, nous permettent d'obtenir en quelques jours une nette régression des réactions caractérielles, des tendances impulsives, et une bien meilleure tolérance à l'ambiance du quartier. Actuellement, cinq mois après le début du traitement, M. O... est très calme, d'un abord facile et s'occupe régulièrement dans le quartier où il donne entière satisfaction.

C. Oligophrénies et démences

La plupart des auteurs sont d'accord pour déclarer que le RO₄-0403 peut rendre des services appréciables en réduisant l'excitation et l'instabilité des oligophrènes turbulents. Ces malades deviennent souvent plus accessibles aux méthodes pédagogiques ou plus aptes à acquérir des automatismes moteurs et intellectuels leur permettant de s'occuper à des travaux domestiques simples.

Ainsi, chez dix idiots agités, J. Van Herck obtient dix résultats positifs. Cet auteur signale que « le manque d'effets hypotensifs marqués permet d'atteindre de fortes doses sans crainte d'accidents cardiovasculaires ».

José Bea Montagut, sur quatre cas d'oligophrénie avec impulsivité et réactions antisociales, a pu obtenir chez trois d'entre eux, une sédation rendant possible une vie commune avec les autres malades.

H. Gross et E. Kaltenbäck enregistrent six améliorations franches chez six débiles mentaux caractériels et agités, « grâce à l'action psychosédative prononcée du médicament ».

A. Soulairac et ses collaborateurs notent que deux oligophrènes turbulentes traitées au RO₄-0403, sont toutes deux améliorées, l'une d'entre elles d'une façon remarquable.

Enfin, D. Munarini et P. Bertolotti obtiennent aussi de très bons résultats dans des agitations maniaques chez des arriérés mentaux.

Chez les enfants débiles ou attardés mentaux, plusieurs auteurs rapportent que les doses de quatre fois 15 mg par jour, pour les enfants âgés de 9 à 12 ans, et six fois 15 mg pour ceux de plus de 12 ans, furent efficaces après une dizaine de jours de traitement. Les enfants participèrent aux travaux et aux jeux, sans se disputer et sans déranger leurs camarades.

Signalons, enfin, que le RO_4-0403 se révèle également très utile dans les états démentiels, qu'ils soient d'origine organique ou vésanique. Dans bien des cas, il permet de réduire des épisodes d'agitation, des troubles du comportement et le désordre des actes.

Dans ce chapitre, nos propres essais semblent confirmer largement les résultats des différents auteurs.

⁂

Première observation

M. L... (Albert), 19 ans, premier placement. Interné en août 1961. Atteint de débilité mentale et affective avec comportement héboïdophrène. Malade particulièrement difficile, négativiste, boudeur, instable, avec des épisodes impulsifs. Fréquentes fugues et petits larcins commis à l'extérieur. Désadaptation profonde en milieu rural. En novembre 1961, à l'occasion d'une phase d'excitation et d'opposition, nous instituons un traitement au RO_4-0403 : deux ampoules I.M. suffisent pour réduire l'agitation le jour même; par la suite, six comprimés par jour permettent d'obtenir une indéniable régularisation de l'humeur, en cinq jours.

Actuellement, six mois après, M. L... est calme, affable et travaille avec application dans une équipe de menuiserie. Il nous a récemment manifesté son désir d'entrer dans un centre de formation professionnelle pour acquérir un métier.

Deuxième observation

M. R... (Bernard), trente ans, interné depuis 1953. Débilité intellectuelle et affective profonde (âge mental de dix ans), avec stigmates dystrophiques. Inadaptation sociale complète. Troubles caractériels très importants, avec comportement hypomaniaque, instabilité motrice et turbulence. Ce malade, revendicateur, pervers et brutal, était une cause permanente de troubles et détériorait l'atmosphère du quartier malgré de hautes doses de chlorpromazine. En mars 1962, l'administration de douze ampoules de RO_4-O4O3 détermine une sédation complète de l'agitation, dès le deuxième jour. Les jours suivants, M. R... est beaucoup plus calme et a un bien meilleur comportement. Il ne provoque plus son entourage et accepte de participer à des activités de groupe. Le dixième jour, nous passons à un traitement uniquement *per os,* à raison de vingt comprimés par jour. Depuis, avec deux mois de recul, le comportement de ce malade est toujours satisfaisant et l'ambiance du quartier s'en trouve considérablement améliorée.

Notons quelques indurations fessières douloureuses en début de traitement et qui disparurent spontanément par la suite.

Troisième observation

M. M... (Moulay), 51 ans, interné depuis 1936. Débile déséquilibré, présentant de nombreuses phases d'excitation périodique malgré les diverses médications neuroleptiques. Dangereux et impulsif. En décembre 1961, une nouvelle bouffée d'excitation se déclare et est complètement réduite en un jour par neuf ampoules I.M. de RO_4O4O3. Ce malade est calme et docile mais se plaint d'indurations fessières. Au sixième jour, la voie d'administration est uniquement buccale, à raison de dix-huit comprimés par jour. Depuis, après cinq mois de traitement, M. M... est très amélioré, se montrant toujours aussi calme et occupant un travail régulier dans le Quartier.

D. Psychoses alcooliques - Cure de sevrage

Un certain nombre d'auteurs ont pu expérimenter avec succès le RO$_4$-0403 au cours des manifestations aiguës ou subaiguës de l'éthylisme chronique. Qu'il s'agisse de *Delirium tremens* ou de bouffées confuso-oniriques subaiguës, le médicament, administré par voie parentérale à la dose de 75 à 90 mg par jour en moyenne, entraîne une remarquable sédation de l'agitation psychomotrice avec une disparition des phénomènes hallucinatoires en 24 à 48 heures. Outre son efficacité, le RO$_4$-0403 comporte, dans ces états, des avantages appréciables dus à son excellente tolérance. Il faut signaler, en particulier, l'absence quasi-constante d'effets secondaires cardio-vasculaires.

— D. Nieto, F. F. Palavicini et G. Castellanos obtiennent des résultats remarquables dans tous les cas de *Delirium tremens* (dix patients) : à raison de trois fois 30 mg par jour, l'effet tranquillisant devient très net dans les premières 24 heures, les hallucinations et le délire disparaissent en 48 heures. Ces auteurs concluent en affirmant n'avoir jamais observé d'effet aussi rapide avec d'autres médicaments.

— H. Gross et E. Kaltenbäck, dans une étude portant sur 85 psychoses éthyliques, dont 36 cas de *Delirium tremens*, ont obtenu la sédation du délire lors de psychoses alcooliques aiguës, avec une dose de 60 mg I.M. Si la réponse est insuffisante, les auteurs font une deuxième injection de 100 mg, une heure après, et éventuellement à intervalles réguliers dans la journée. En surveillant la tension artérielle et en instituant une pneumoprophylaxie

adéquate, ils n'ont perdu aucun de leurs agités. Il faut noter cependant que l'intoxication alcoolique aiguë serait une contre-indication du RO₄-0403, qui potentialise l'effet de l'alcool. Par contre, à des doses de 45 à 75 mg par jour pendant trois semaines, il prépare utilement la thérapie d'aversion en favorisant le contact psychothérapique et en permettant l'atténuation des signes neuro-végétatifs, en particulier des tremblements. J. Van Herck enregistre également d'excellents résultats dans la cure de désintoxication entreprise chez 23 alcooliques chroniques, le RO₄-0403 réduisant considérablement les symptômes du sevrage.

Dans ce domaine, nous avons pu vérifier l'excellente efficacité du RO₄-0403, notamment dans trois cas de *Delirium tremens* hospitalisés d'urgence dans le Service. Malgré nos essais précédents avec le Méprobamate injectable qui nous avait donné satisfaction dans l'ensemble, nous avons réussi à obtenir avec le RO₄-0403 des résultats, à notre avis, supérieurs.

Bien entendu, l'hépatothérapie, la vitaminothérapie et la réhydratation restent indispensables.

***

Première observation

M. N... (Francisco), 48 ans, premier placement. Présentait à son admission dans le Service un délire alcoolique aigu. Confusion complète, onirisme avec hallucinations multiples. Tremblements et soubresauts musculaires. Mouvements de mâchonnements, de succion, d'aggripement. Agitation anxieuse extrême. L'état physique est également altéré avec élévation thermique autour de 40°C, tachycardie, déperdition hydrique avec sudations profuses, langue rôtie,

lèvres fuligineuses, etc. Aux soins d'urgence proprement médicaux, nous associons le RO_4-O4O3 par voie I.M., à la dose de 90 mg par jour, qui détermine en deux jours une amélioration spectaculaire avec retour à la conscience et rémission complète de l'état hallucinatoire. Dès le sixième jour, nous remplaçons progressivement la voie parentérale par la voie orale à la dose de 150 mg. Le dixième jour, M. N... est définitivement guéri de son délire alcoolique aigu, mais il persiste une mauvaise autocritique qui disparaît progressivement en un mois. Deux mois après son hospitalisation et après plusieurs cures de répulsion, il est autorisé à quitter l'Etablissement.

Deuxième observation

M. D... (André), 40 ans, premier placement. Hospitalisé d'urgence en mars 1962 pour *delirium tremens*. Très mauvais état général avec déshydratation importante, oligurie, hyperthermie, pouls rapide et instable, tremblement généralisé. Désorientation temporo-spatiale complète, délire aigu avec zoopsies et onirisme professionnel. Agitation intense et désordonnée, insomnie. Outre la réhydratation, la vitaminothérapie, les antibiotiques et les extraits hépatiques, nous avons administré 90 mg de RO_4-O4O3, dont 30 mg dans le liquide de perfusion et 60 mg en I.M. En quarante-huit heures, on assiste à la sédation du délire et de l'agitation, le retour au sommeil, le malade passant une nuit calme. Le lendemain, l'état confusionnel s'efface à son tour. On note également une très bonne amélioration de l'état général. Cette évolution favorable persiste les jours suivants et nous pouvons, dès le sixième jour, passer progressivement à la voie orale, à raison de 150 mg. M. D... se montre calme, docile, et réalise parfaitement son état, ce qui nous permet un bon contact psychothérapique en vue de la cure d'aversion. Quarante-cinq jours après son entrée dans le Service, sa sortie est autorisée.

Troisième observation

M. V... (Manuel), 42 ans, premier placement. Interné en avril 1962 pour alcoolisme chronique ayant déterminé un syndrome confuso-onirique avec thèmes terrifiants et agitation modérée. Mauvais état somatique avec déperdition hydrique et tremblements restant localisés aux extrémités. En 24 heures, 60 mg de RO_4-0403 suffisent pour faire disparaître la confusion et l'état hallucinatoire. En quatre jours, nous passons à la voie orale, soit 90 mg *per os*. En quinze jours, l'instabilité de l'humeur à nette tendance dépressive qui résistait jusque là au traitement, cède à son tour. Après avoir subi une cure de désintoxication (la cure de dégoût semblant *a priori* inutile car il s'agit d'un cas de désadaptation sociale), M. V..., deux mois après, est mis en rapport avec un organisme de rapatriement pour un éventuel retour dans son pays d'origine où se trouve toute sa famille.

Quatrième observation

M. A... (Albert), 43 ans, deuxième placement. Avait déjà fait un premier séjour dans le Service pour *delirium tremens,* en octobre 1961. En mars 1962, est hospitalisé de nouveau pour troubles graves du comportement et du caractère, avec irritabilité, colères fréquentes, thèmes vagues de persécution. Ce malade nous arrive dans un état d'imprégnation alcoolique chronique considérable : il est instable, trémulant, dysarthrique et subconfus. Devant ce tableau qui nous faisait redouter une évolution possible vers un *delirium tremens,* le RO_4-0403 est administré à raison de 60 mg I.M. par jour. En trois jours, une amélioration remarquable se dessine. M. A... est calme, bien orienté, mais il subsiste une certaine mauvaise foi, et des thèmes revendicateurs. Nous poursuivons le médicament à la dose de 150 mg *per os.* Trois semaines après son admission, ces troubles psychiques s'amendent peu à peu, avec en particulier, une meilleure autocritique. Après les cures de désintoxication et de répulsion, sa sortie est autorisée deux mois après son internement.

TABLEAU RÉCAPITULATIF
DES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES
HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE LEYME (LOT)

DIAGNOSTIC	NOMBRE DE MALADES	RESULTATS							
		+++		++		+		O	
		S	A	S	A	S	A	S	A
Etats maniaques.	9	6		1		1		1	
Etats dépressifs.	10	3	2	2				3	
Bouffées délirantes.	7	3	1			1		2	
Etats confusionnels. . .	8	4		2	1			1	
Schizophrénies chroniques.	7				2	3		1	1
	10			1	2	1		3	2
Psychoses alcooliques. . .	6	3	1	1				1	
Déliriums trémens.	3	3							
Epileptiques caractériels.	5	3		2					
Oligophrènes turbulents. .	8	1		3	2				2
TOTAUX.	73	26	4	12	7	7		12	5

Légende : +++ = guérisons ou grandes améliorations.
++ = améliorations.
+ = légères améliorations.
O = échecs.
S = seul.
A = associé.

CONCLUSION ET INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

— Le RO 4-0403 ou Chlorprothixène est un nouveau neuroleptique, dérivé du Thioxanthène, qui se caractérise, quant à ses actions sur le psychisme, par :

1° Une activité marquée dans la sphère thymique, avec le plus souvent une régularisation et une harmonisation de l'humeur. Le résultat est obtenu sans risque d'évolution vers une phase dépressive ou anxieuse, dans les états maniaques, et sans danger de passage à un état d'excitation ou à une majoration de l'angoisse, dans les dépressions.

Remarquons que l'effet antidépressif semble surtout manifeste lorsque la dépression s'accompagne d'agitation et d'anxiété, mais par contre influence peu les états dépressifs purs.

2° Une action anxiolytique particulièrement évidente.

3° Une action psychosédative puissante, permettant de réduire dans de brefs délais les phénomènes d'agitation, d'excitation, d'angoisse et d'anomalies caractérielles.

Il faut noter que, dans les états chroniques, hormis les épisodes d'agitation et les manifestations thymiques importantes, l'efficacité du produit sur les structures

pathologiques et l'évolution de la maladie mentale semble limitée.

— Dans la plupart des cas, et même aux doses élevées, l'efficacité du produit tient autant à son action modificatrice centrale, qu'au fait qu'elle est admirablement supportée.

Signalons un seul cas de collapsus cardiovasculaire (observation n° 2, p. 58) qui a nécessité l'arrêt de la thérapeutique, et avec une certaine fréquence une asthénie de jambes, des vertiges et des infiltrations fessières transitoires.

Enfin, l'administration intensive et prolongée du RO.-0403 ne s'accompagne pas de manifestations extrapyramidales, ce qui constitue un avantage appréciable, par rapport à ses prédécesseurs, surtout en cure ambulatoire.

Au terme de notre expérimentation, et après dix mois d'essais du produit, nous pensons que, par sa bonne tolérance, son maniement aisé et son spectre d'action d'une riche polyvalence, le RO.-0403 tient une place originale dans la gamme des neuroleptiques actuels.

Le Président,

GÉRAUD.

Vu : *Le Doyen,*

LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 28 mai 1962.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Bardoni (F.). — Sul trattamento di ammalati con il 2-Clor-9-(3' dimetil-amino-propilidene) - Tioxantene. *Rass. Studi. Psichiatr.* (Ital), **49**, n° 4 (1960).

2. Becache (A.), Broussolle (P.), Lambert (P.A.), Achaintre (A.), Beaujard (M.), Berthier (Ch.). — Nouvelles recherches thérapeutiques en psychiatrie concernant la chlorprothixène (RO_4-O4O3 ou Taractan). Communication à la Société de Neuro-Psychiatrie Médico-Sociale de la région lyonnaise, séance du 20 novembre 1960. *Journal de Médecine de Lyon,* n° 986, 566 (1961).

3. Bloch (F.). — Résultats cliniques expérimentaux du traitement du *delirium tremens* par le chlorprothixène ou RO_4-O4O3. *Thèse,* Paris, 1961.

4. Boittelle (G.), Boittelle-Lentulo (Cl.). — A propos d'un nouveau neuroplégique, le RO_4-O4O3. *Annales Médico-psychologiques,* **117**, t. 2, n° 3, 515-518 (octobre 1959).

5. Boittelle (G.), Boittelle-Lentulo (Cl.), Horassius, Peron (P.). — Emploi du 2-chloro-9 (3-diméthylaminopropylidène) - thioxanthène en psychiatrie. Communication au Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue française, Lille, 27 juin-2 juill. 1960.

6. Bouyard (P.), Du Cailar (J.). — Effets cardio-vasculaires du RO_4-O4O3. Etude expérimentale. *Agressologie,* **1**, n° 3, pp. 249-251 (1960).

7. Demay-Laulan (M^me^), Fournial (P.), Demay (J.), Abraham (A.), Goasguen (J.), Roudière (J.J.), Schocron

(G.). — Note concernant l'emploi d'un nouveau neuroplégique, le RO_4-0403, dans les troubles caractériels des épileptiques. *Annales Médico-Psychologiques*, 118, t. I, n° 2, 333-336 (février 1960).

8. Demay-Laylan (Mme), Fournial (P.), Demay (J.), Abraham (A.), Goasguen (J.), Roudière (J.J.), Schocron (G.). — Note concernant l'emploi d'un nouveau neuroleptique, le RO_4-0403. Communication à la Société de Neuro-Psychiatrie de Bordeaux et d'Aquitaine, le 3 janvier 1960. *J. de Médecine de Bordeaux et du S.-O.*, n° 9, 918-925 (septembre 1960).

8 *bis*. Deniker (P.). — Rapport sur les médicaments neuroleptiques. IIe Congrès Mondial de Psychiatrie, Zürich, 1957.

10. Feer (H.), Fuchs, Strassle (M.). — Klinische Untersuchungen mit chlorprotixen (Taractan). *Schweiz. med. Wschr.*, 90, n° 22, 600-602 (28 mai 1960).

11. Forcada Calvo (A.). — Influence sur la psychomotricité d'un nouveau dérivé du thioxanthène, le RO_4-0403. Communication au VIe Congrès Espagnol de Neuro-Psychiatrie, Barcelone, 27 avril-1er mai 60.

12. Fouks, Laine, Mathis, Pagot, Ferrant, Delavalade, Riou. — Neuroleptiques, psychotoniques et thymoleptiques nouveaux. Communication à la Société Médico-Psychologique, séance du 28 nov. 1960. *Annales Médico-Psychologiques*, 2, n° 5, 931-937 (déc. 60).

13. Frommel (E.), Fleury (C.), Beguin (M.). — De la pharmacodynamie d'un nouveau neuroleptique : l'isomère alpha du 2-chloro-9 (3-diméthylaminopropylidène) - thioxantène ou taractan. Action sur les centres du sommeil, sur l'excitation motrice de la nicéthamide, sur le pentétrazol, l'électro-choc et l'excitation psychomotrice due à l'amphétamine. C.R. des séances de la Société de Biologie, séance du 25 juin 1960, *T. Clin.*, n° 6, p. 1182 (1960).

14. Galfano (J.), Ramirez (F.), Pla (J.C.). — Recherches cliniques avec un dérivé du thioxantène (RO_4-0403).

El Día Médico Uruguayo, **26**, n° 316, 2748-54 (octobre 1959).

15. Gayral (L.). — Nouvelles chimiothérapies en Psychiatrie. Rapport de thérapeutique présenté au Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de Langue française (Lyon, septembre 1957) pp. 118-126, 194-196, 103-104.

16. Gross (H.), Kaltenbäck (E.). — Erfahrungen mit dem Thioxantenderivat Chlorprothixen (Taractan) in der klinischen Psychiatrie. *Wien. Klin. Wschr.*, **73**, n° 4, 64-69 (1961).

17. Herck (J. van). — Résultats thérapeutiques dans les psychoses et les névroses avec un nouveau neuroleptique : le chlorprothixène (RO_4-0403). Communication au III[e] Colloque International de Psychologie de Lausanne (23-25 septembre 1960).

18. Herck (J. van). — Etude clinique du RO_4-0403 dans les névroses et les psychoses. *Acta Neurol. Psychiatr. Bel.*, vol. 61, fasc. 7, 1961, pp. 631-651.

19. Herold (M.), Cahn (J.), Georges (G.). — Communications au Congrès International de Neuro-Psycho-Pharmacologie de Rome, 9-12 septembre 1958.

20. Hoffet (H.), Cornu (F.). — Klinische Erfahrungen mit dem Thioxanthen-derivat RO_4-0403 (Taractan). *Schweis. med. Wschr.*, **90**, n° 22, 602-607 (28 mai 60).

21. Kruse (W.). — Preliminary report on a new psychotropic compound (RO_4-0403). *Amer. J. Psychiatry*, **116**, n° 9, 849-850 (1960).

22. Lacroix (E.), Leusen (I.). — Au sujet de quelques propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé du thioxanthène, le alpha-2-chloro-9 (3-diméthylamino-propydilène)-thioxanthène (RO_4-0403). *Arch. Int. Pharm. Therm.*, **103**, 170-179 (1961).

23. Montagut (J.B.). — Expériences cliniques avec le psycho-sédatif RO_4-0403. Communication au VI[e] Congrès espagnol de Neuro-Psychiatrie, Barcelone, 27 avril-1[er] mai 1960.

24. Morsier (G.), Roth (G.). — Premiers résultats thérapeutiques avec un nouveau tranquillisant, le RO_4-O4O3. Assemblée de la Société suisse de Psychiatrie, Genève (nov. 1959).

25. Munarini (D.), Bertolotti (P.). — Ricerche preliminari in psichiatria con un derivato della serie del tioxantene (Taractan). *Riv. Sper. Freniat.* (Ital.), **84,** n° 4 (1960).

26. Nieto (D.), Palavicini (F.), Castellanos (G.). — Experiencias clinicas preliminares sobre el efecto ataraxico del producto 2-chloro-9-(dimetilamino-propiliden)-tioxanteno. *Neurol. Neurocirug. Psiquiat.* (Mex.) **I,** 30-31 (1959).

27. Panayotopoulos (D.), Abraham (G.), Maison de Santé de Malévoz, Monthey. — De l'emploi du chlorprothixène (Taractan) en clinique psychiatrique. *Méd. et Hyg.* (Suisse), **19,** n° 504, 416-418 (1961).

28. Pellmont (B.), Steiner (G.A.), Besendorf (H.), Bächtold (H.P.), Läuppi (E.). — Einführung in die Pharmakologie von Taractan, einem Neurolepticum mit besonderem Wirkungscharakter. *Schw. med. Wschr,* **90,** n° 22, 598-599 (1960).

29. Pellmont (B.), Steiner (F.A.), Besendorf (H.), Bächtold (H.P.), Läuppi (E.). — Zur Pharmakologie des « Taractan » eines Neurolepticums mit besonderem Wirkingscharakter. *Helv. Physiol. Acta,* **18,** 241-258 (1960).

30. Plas (R.), Naquet (R.). — Etude neurophysiologique du psycho-sédatif RO_4-O4O3. C.R. des séances de la Société de Biologie, séance du 10 juillet 1959, t. CLIII, n° 8-9, p. 1411 (1959).

31. Poldinger (W.). — Ein Neurolepticum mit antidepressiver Wirkung « Taractan » (RO_4-O4O3). *Praxis,* **49,** n° 19, 468-472 (mai 1960).

32. Pomme (B.), Girard (J.). — Premiers résultats cliniques d'un nouveau neuroleptique, le RO_4-O4O3. Les Entretiens de Bichat, *Thérapeutique,* 1960, pp. 119-120;

La Semaine des Hôpitaux, **36**, n° 44-45, pp. 2390-91 (1960).

33. Siegler (P.), Bodi (T.), Lévy (H.), Slap (J.), Nodine (J.H.). — The use of chlorprothixène in outpatient psychoneurosis and in alcoolism. *Clin. Research Proc.*, **8**, (2) : 176, n° 3 (avril 1960).

34. Sladki (E.), Prusinski (A.). — Taractan in der behandlung von Neurosen. *Ther. Umsch.* (Suisse), **18**, 462-67 (1961).

35. Soulairac (A.), Halpern (B.), Ochonisky (J.), Geier (S.), Grisoni (F.), Brunhes (M.), Frelot (C.). — Un neuroplégique psycho-sédatif et anxiolytique, le 2-chloro-9-alpha-diméthylaminopropylidène)-thioxanthène. *Annales Médico-Psychologiques*, t. 2, n° 1, juin 1961, pp. 73-98.

36. Tusques (J.), Corman (M.). — Contribution à l'étude des effets thérapeutiques du 2-chloro-9-(alpha-diméthylaminopropylidène)-thioxanthène (RO_4-O4O3). Extrait des *Annales Médico-Psychologiques* n° 4, nov. 1960).